

# ■ 名古屋大学／ 名古屋大学医学部附属病院

| タイトル                                                          | 発表者   | ページ数 |
|---------------------------------------------------------------|-------|------|
| 名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部の紹介                                        | 小川 靖  | 2    |
| サイトカイン放出症候群抑制と治療効果増強を同時に達成する人工サイトカイン受容体を搭載したCAR-T細胞療法の開発      | 籠谷 勇紀 | 18   |
| 拡張型心筋症に対するテイラーメイド方式心臓形状矯正ネットの医師主導治験                           | 秋田 利明 | 27   |
| 国産既存薬の適応拡大による膵がんの間質初期化治療法の開発と第I/II相医師主導治験の実施                  | 水谷 泰之 | 40   |
| ネフローゼ型膜性腎症に対するリツキシマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 | 清水 忍  | 54   |
| 術後の腱癒着を予防する生体吸収性シルクフィブロインゲルの開発                                | 河野 友祐 | 66   |

革新的医療技術創出拠点  
令和5年度成果報告会

# 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部の紹介

名古屋大学 先端医療開発部  
小川 靖

# ミッションとビジョン



## ミッション：

「トランスレーショナルサイエンスとレギュラトリーサイエンスの  
協調を通じて次代の医療を開発します。」

- 名古屋大学医学部附属病院では「診療・教育・研究を通じて社会に貢献」する理念のもと、4つの基本方針を掲げています。このひとつとして「次代を担う新しい医療を開拓」することを目標としています。

## ビジョン：

- 基礎研究から保険収載までのプロセスを一気通貫的に支援**
  - 特にバイオ医療分野（再生医療等製品を含む）、医療機器、医療・介護情報分野に注力しています。
- 先端医療開発を推進する環境の構築**
  - 中部圏の開発コンソーシアム、中部圏の産学連携基盤、自治体連携ICTネットワーク基盤を提供します。
  - DCT(分散型臨床試験)や予防医療、スタートアップ支援などの新たな取り組みを行っています。
- 人材育成**
  - 臨床試験やR&Dを志す医師・医療関係者の育成、ARO人材育成を進めています。



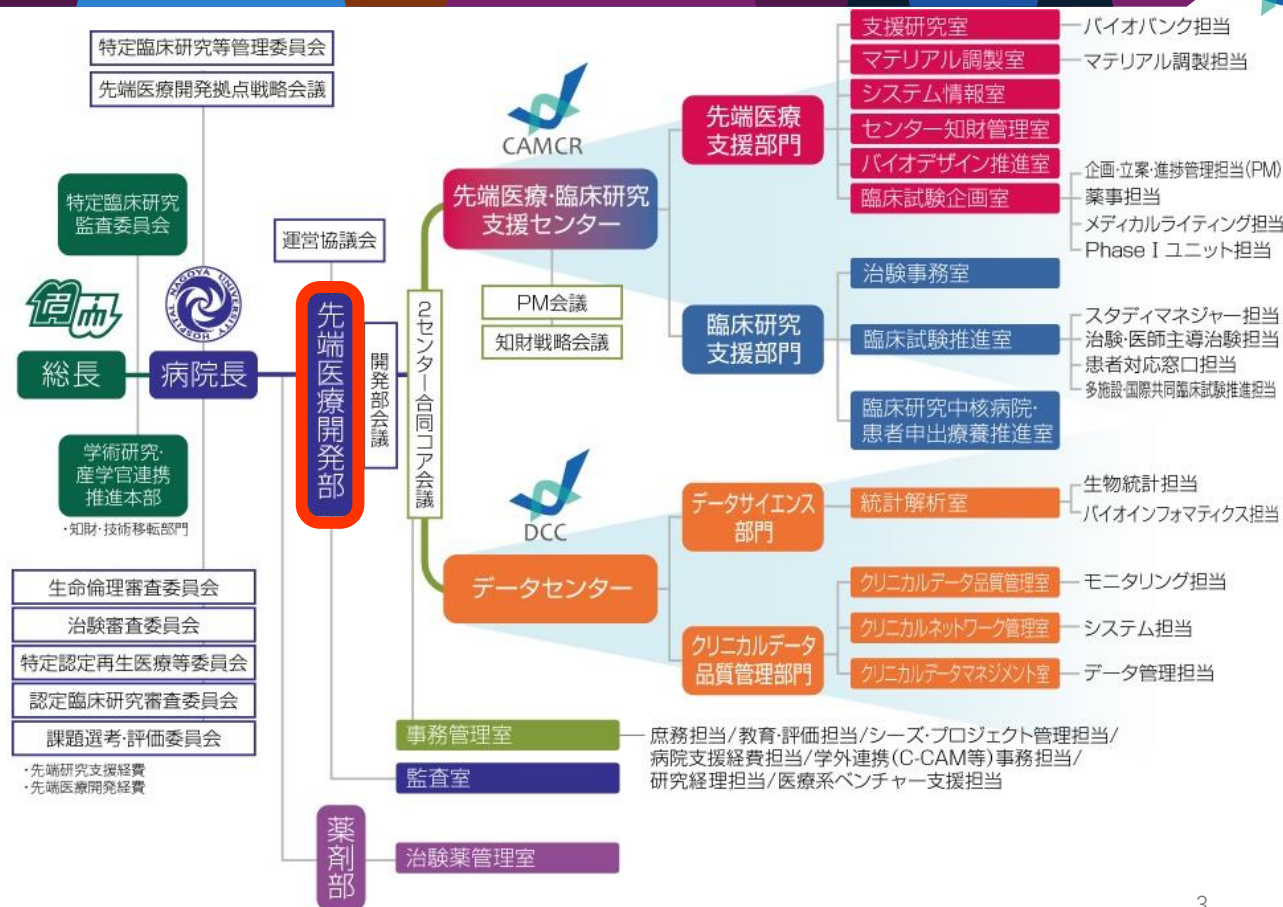
名古屋大学医学部附属病院  
先端医療開発部  
部長 水野正明

# 体制図

先端医療開発部は名古屋大学で橋渡し研究支援機関と臨床研究中核病院の機能を担います。

## ・ 2つのセンターによる研究支援体制について

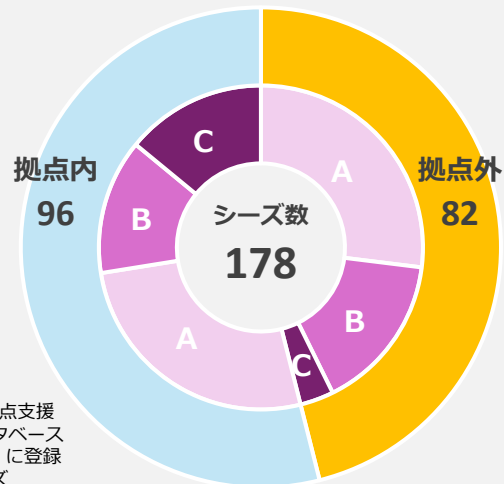
- ▶ **先端医療・臨床研究支援センター**では主に基礎研究からファースト・イン・ヒューマンまでのプロセスを担います。
- ▶ **データセンター**ではデータマネジメント、モニタリング、統計解析等の支援を通じ臨床試験の信頼性確保を担います。



# 支援実績：登録シーズ



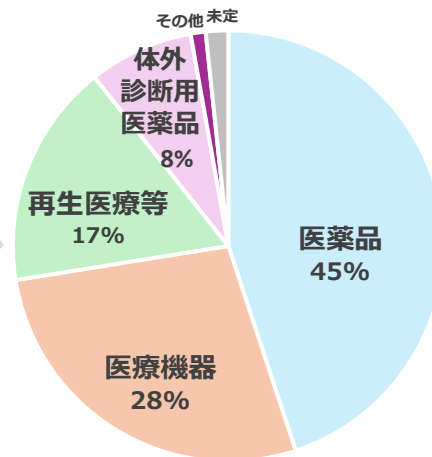
## 直近3年度における支援シーズ\*



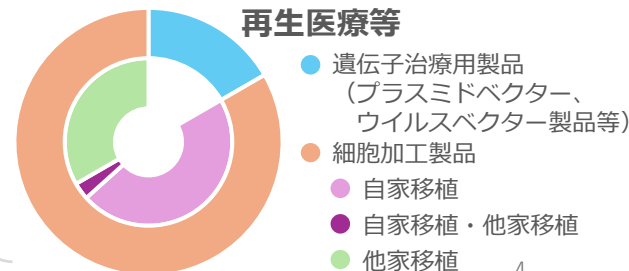
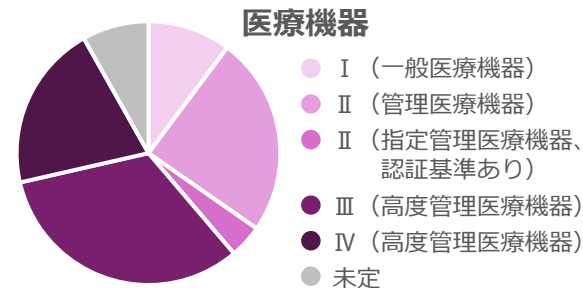
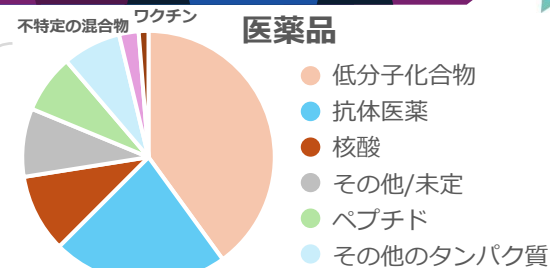
\*AMEDの拠点支援シーズデータベース「BRIDGE」に登録されたシーズ

シースA シースB シースC

## 支援シーズの内訳



名大拠点では多様なモダリティの研究開発をすすめています。



### プロジェクトマネージャー (PM) のご紹介①



PM  
中井康博



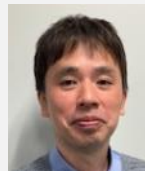
PM  
小川靖



PM  
中川泰伸



PM  
加藤祐一



PM  
芝良樹

### 知財担当者のご紹介



センター知財  
管理室長  
五十部穂



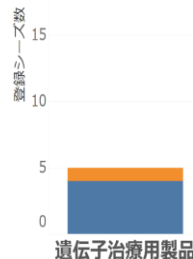
知財担当  
藤田一司

# 注目のモダリティ：再生医療



- 名古屋大学の再生医療等シーズは開発後期～臨床試験実施フェーズにあるものも多く、これまでに多数の臨床試験・医師主導治験を実施してきました。
- 現在も歯髄幹細胞や細胞外小胞などの新たなモダリティ開発を支援しています。
- 病院内に大規模なCPC施設を擁し、自施設でのCAR-T作成等を行い臨床試験を実施しています。この経験は、タイ国チュラロンコン大学への技術指導として国際展開に繋がりました。

直近3年  
度の登録  
シーズ



シーズC  
6課題

シーズB  
11課題

シーズA  
8課題

PM・スタッフのご紹介



臨床試験  
企画室長  
・ PM  
清水忍



PM・  
国際展開  
担当  
鶴田敏久



PM・  
薬事  
高野奈緒



CPC  
末竹幸広

大規模なバイオマテリアル  
調整ユニットを整備



ISO9001:2015準拠

現在までの医師主導治験及び安確法下の臨床試験（第一種 4件、第二種 4件）

| 2019 | 2020                                                          | 2021 | 2022                                    | 2023   | 2024 |
|------|---------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------|--------|------|
|      | 骨髄由来間葉系細胞と多血小板血漿を用いた顎骨欠損に対する骨再生医療                             |      |                                         |        |      |
|      | CD19陽性急性リンパ性白血病に対するpiggyBacトランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己T細胞療法    |      |                                         |        |      |
|      | 復帰変異モザイク部位から作製した細胞表皮シート（ジェイス）の表皮融解性魚鱗病への提供                    |      |                                         |        |      |
|      | 同種造血幹細胞移植後のエプスタインバーウイルス(EBV)関連リンパ球増殖症に対する第三者由来抗原特異的細胞傷害性T細胞療法 |      |                                         |        |      |
|      | 低体温療法を実施した新生児低酸素性虚血性脳症に対するCL2020の安全性及び忍容性を検討する用量漸増臨床試験        |      |                                         | 医師主導治験 |      |
|      | ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究                   |      |                                         |        |      |
|      | IgA腎症に対するADR-001の安全性及び忍容性を検討する多施設非盲検用量漸増試験                    |      |                                         | 医師主導治験 |      |
|      |                                                               |      | 脳性麻痺児に対する自己乳歯歯髄幹細胞単回投与の安全性、忍容性を検討する臨床試験 |        |      |

# 注目のモダリティ：核酸医薬



- アカデミアならではの開発シーズとして核酸医薬の開発を支援しています。いくつかのシーズは医師主導治験を準備もしくは実施する段階に進んでいます。
- 核酸医薬は新しいモダリティであり、AMED他事業との連携や異分野間の連携を見据えたマネジメントが行われています。
- 医学部内のURA組織であるMIU(後述)とも協力し、学内異分野連携によるシーズ創出を進めています。

## AMED他事業で研究開発中のシーズ (登録外のシーズ含む)

革新的がん医療実用化研究事業  
(令和5年度採択)

新規核酸治療薬を用いた膠芽腫に対する臨床試験に関する研究

名古屋大学 近藤豊

登録シーズ

治験実施中

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業  
(浅沼研究班による基盤技術を活用した創薬シーズ開発に関する研究)  
(令和3年度採択)

SNA/L-aTNA修飾化Nek2 siRNAに関するカニクイザルを用いた非臨床試験

名古屋大学 國料俊男

支援あり(登録前)

次世代がん医療加速化研究事業  
(令和5年度採択)

体細胞遺伝子変異のin-situ診断のための高感度蛍光プローブの開発

名古屋大学 長谷哲成

体外診断薬

支援シーズから発展

難治性疾患実用化研究事業  
(R5年度採択)

パーキンソン病に対する長期間作用型核酸医薬の開発

名古屋大学 勝野雅央

## 他学部における基盤的研究

革新的先端研究開発支援事業 (LEAP)  
(R3年度採択)

化学を基盤としたmRNAの分子設計・製造法の革新とワクチンへの展開

名古屋大学大学院理学研究科 阿部洋

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業  
(R1年度採択)

核酸医薬への応用を目指した非環状型人工核酸の開発

名古屋大学大学院工学研究科 浅沼浩之

学内連携だけでなく、シーズB採択課題では他機関のAMED支援研究との事業間連携を行い、シーズ支援を行っています

## PMのご紹介



監査室長  
・PM  
植田康平



PM  
宮内浩



PM・薬事  
高野奈緒

## 過去5年度のBRIDGE 登録シーズ

|      | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 |
|------|----|----|----|----|----|
| シーズ1 | A  | A  |    |    |    |
| シーズ2 | A  | A  | A  |    |    |
| シーズ3 |    | A  | B  | B  | B  |
| シーズ4 |    | A  | A  |    |    |
| シーズ5 |    | A  | A  | A  | A  |
| シーズ6 |    | B  | B  | B  | C  |
| シーズ7 |    |    | B  | B  | B  |
| シーズ8 |    |    |    | C  | C  |
| シーズ9 |    |    |    |    | A  |

※A→B→Cの順でステージが進行

## 橋渡し研究プログラム 採択中のシーズ

**シーズB (R3年度-R5年度)**  
胃癌腹膜播種に特化したアンチセンス核酸医薬開発  
名古屋大学 神田光郎

**preF (R5年度-R6年度)**  
タウアイソフォームを標的とした核酸医薬開発  
滋賀医科大学 石垣 診祐

両課題とも順調に進捗中

# 支援実績：治験・臨床研究・導出



## 直近3年度における 医師主導治験・特定臨床研究 (R3～R5年度)

### 医師主導治験

7件

上記の内、機関内オリジナル  
シーズによる薬機法に基  
づく医師主導治験

5件

上記の内、他の3拠点以上と  
協力して実施した件数

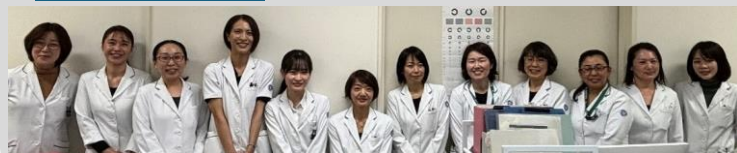
3件

### 特定臨床研究

40件

注) 2024年1月時点の集計

### CRCのご紹介



## 現在実施中の先進医療B

### 先進医療B

8件

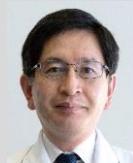
上記の内、  
主施設として  
実施するもの

1件

### PM・スタッフのご紹介



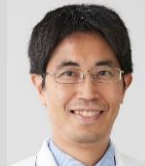
臨床研究支援  
部門長・  
乳腺・内分泌  
外科学教授  
増田慎三



治験事務室  
事務局長  
浦川浩



PM・先進医療B  
担当兼務  
鶴田敏久



患者申出療養  
推進室長  
西脇聡史



スタディ  
マネージャー  
天野祐里

## 製造販売承認申請・ 企業導出 (H28～R5年度)

### 製造販売承認・ 認証の申請件数

8件

### 企業等への 導出件数

84件

## 患者申出療養 (H28～R5年度)

### 患者申出療養\*

7件

上記の内、  
主施設として  
実施するもの

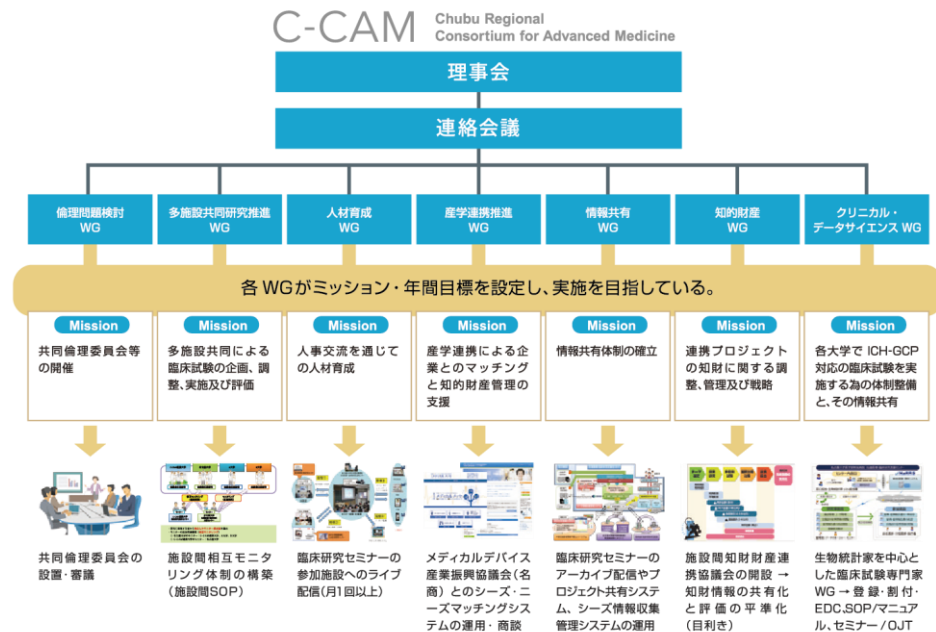
5件

\*4件は完了し、現在は3件を実施中

# 中部先端医療開発円環コンソーシアム (C-CAM) ①



- 「中部地域の大学が協働して、社会のニーズに応えた新たな医療技術や医療機器を迅速に開発し、いち早く患者に提供する。我が国のみならず人類の健康と平和に貢献する」ことを目的として結集したコンソーシアムです。
- 14機関により構成され、原則毎月開催される連絡会議や、8つのワーキンググループ活動などを通じ、多施設共同臨床試験の推進、共同倫理審査委員会の開発、人材育成、産学連携支援、知財管理支援を進めています。



# 中部先端医療開発円環コンソーシアム (C-CAM) ②



## C-CAM機関による臨床研究の支援実施例

- C-CAM機関が主導する**多施設共同医師主導治験**  
(福井大学 重見研司先生 jRCT2052190124)  
※**医療機器製造販売承認の根拠資料**として使用
- 支援対象機関で**初となる医師主導治験**  
(富山大学 中島彰俊先生 jRCT2041210101)
- C-CAM機関による**先進医療B**の提供  
(名古屋大学 小寺泰弘先生、愛知県がんセンター 舩石俊樹先生 jRCTs041220070)  
※臨中病院として計画段階より支援
- 上記の例を含め、これまでにC-CAM機関による臨床研究への支援例は10件
  - 5件の医師主導治験 (うち4件は多施設共同試験)
  - 2件の特定臨床研究 (うち1件は先進医療B)
  - その他3件の臨床性能試験、観察研究等
- 今後も更なるネットワーク機能の強化を目指す

## C-CAMのネットワークを活用した臨床試験及び橋渡し研究推進への取組

- **C-CAMネットワークを活用したDCTへの取組み**
  - AMED研究開発推進ネットワーク事業 (R5年度公募)  
研究開発代表者：愛知県がんセンター 谷口浩也「注射薬治験の効率化を目指した中央IRBおよびDCTの活用」
- **Web登録・割付システム(NaRRS)の共同利用**
  - これまでに15件以上の臨床研究法下の試験を支援
  - C-CAM機関での特定臨床研究に利用(R4~5年度 3件契約)
- **臨床研究セミナー**
  - 毎年、全13回程度の系統的な臨床研究セミナー及び全5回の生命倫理に関する講習会をハイブリッド形式で開催
- **産学連携イベント参加支援**
  - DSANJ、BioJapan、メディカルメッセ等の広報と参加支援
- **AMEDワンストップ相談会招致 (R5年度~)**
  - AMED医療機器等研究成果展開事業の出張相談会をMIUと共同運営。C-CAM 12件、名大7件、他機関2件のシーズ相談を実施
- **定例会議での各種情報共有**
  - AMED事情・イベント、法規制対応 (例：個人情報) 等

# データセンターの取組み①



## パッケージ型特定臨床研究支援

### プランニング支援

#### 研究デザイン相談

- ・プランニング、症例数算定など

### 試験立ち上げ支援

#### 支援スタートアップ・オリエンテーション

- ・モニタリングOJT案内
- ・CRBホームページ案内
- ・疾病等報告の案内

#### CRB申請書類作成助言

#### プロトコル作成助言

- ・スタディカレンダー、FLT作成、データ収集項目

#### モニタリングプラン作成助言

- ・モニタリングOJT

#### CRB指摘事項対応

### 試験開始

#### 疾病等報告対応のオリエンテーション

#### jRCT登録確認

データマネジメント  
・統計解析  
担当者のご紹介



データ  
センター長  
安藤昌彦



臨床データ  
マネジメント室長  
鍬塚 八千代



統計解析室長  
木下文恵



統計解析担当  
西田 一貴

### 先端医療開発部

先端医療開発経費  
(要件③)  
オリエンテーション※

プロトコル  
コンセプト  
シート受領

先端医療開発経費  
(要件③)  
オリエンテーション

要件③支援予定  
内容に基づく  
研究者支援

データセン  
ター教員の  
CRB陪席

※事前に研究相談があった場合に実施

研究者が  
先端医療開発  
経費(要件③)  
支援を希望する  
場合

先端医療開  
発部の担当  
者が、プロ  
トコルコン  
セプトシー  
トを確認

研究者から  
開発部へ、  
要件③応募  
意向の表明

研究者と  
データセン  
ター間で、  
支援内  
容の相談

研究デザ  
イン、デー  
タ収集項  
目、統計  
解析等  
に関するア  
ドバイス\*

研究者による  
CRB申請書類  
作成

\*要件③支援部分のプロトコル  
記載作成を含む

研究者が  
要件③支援を  
希望しない場合

研究者によるCRB申請書類作成

# データセンターの取組み②

分散型臨床  
試験実施へ  
向けた  
デジタル  
基盤の実装

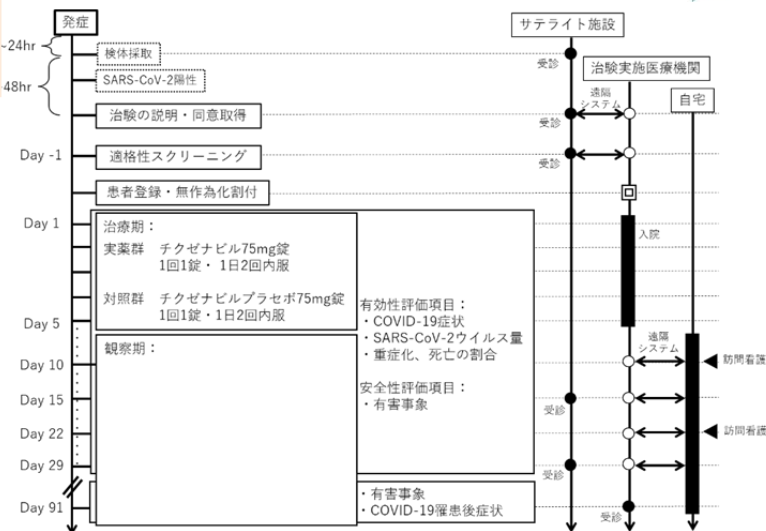
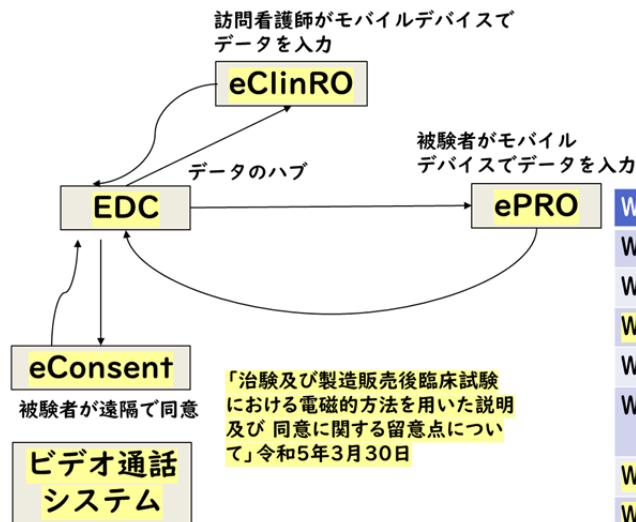
R4年度 先進的臨床研究環境基盤整備プログラム  
R4-5年度 分散型臨床試験(DCT)に関する取組

## R5年度模擬治験

対象集団：発症から18カ月以内のALS患者

被験薬：REVALYOKA (TUDCA 1g + PB 4g)

デザイン：プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験



| WG  | 検討内容                             | リーダー   |
|-----|----------------------------------|--------|
| WG1 | プロトコル検討                          | 九州大学   |
| WG2 | eWorkSheet                       | 慶應義塾大学 |
| WG3 | ePRO/eConsent                    | 名古屋大学  |
| WG4 | サテライト施設とのネットワーク                  | 九州大学   |
| WG5 | 1. トレーニング<br>2. 模擬治験の実施 (運用体制整備) | 京都大学   |
| WG6 | 治験薬配送 New                        | 岡山大学   |
| WG7 | 治験倫理審査委員会のトレーニング New             | 九州大学   |

# 「臨中ネット\*」に対する当院の取り組み

～ 臨床研究中核病院一丸となったリアルワールドデータ研究基盤構築の取り組み ～



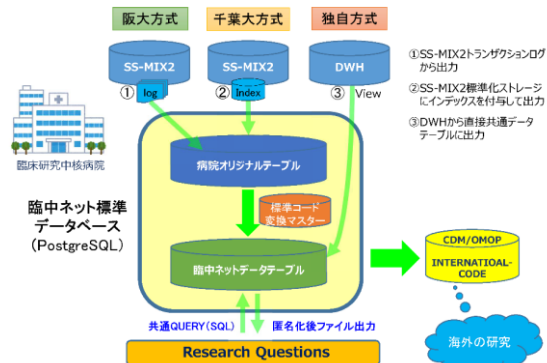
医療技術実用化総合促進事業  
Real World Evidence創出のための取り組み

## VISION

クリニカルクエスチョンをはじめとする広範な課題に  
Real World Evidenceとして回答できる  
持続可能な臨床研究基盤の構築を通じ  
最適な医療の実現に貢献する。

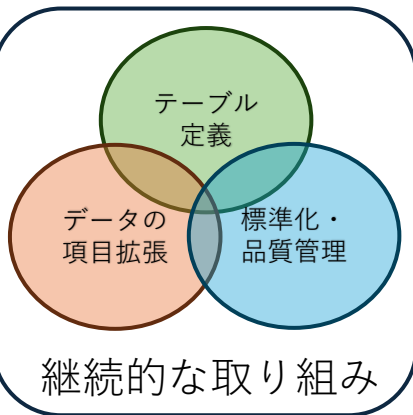
## MISSION

- 高い品質を確保するデータ管理
- 将来的な拡大を見据えたシステム設計
- 基盤を維持する自立的なエコシステムの検討・整備
- これらを支える人材育成の実施

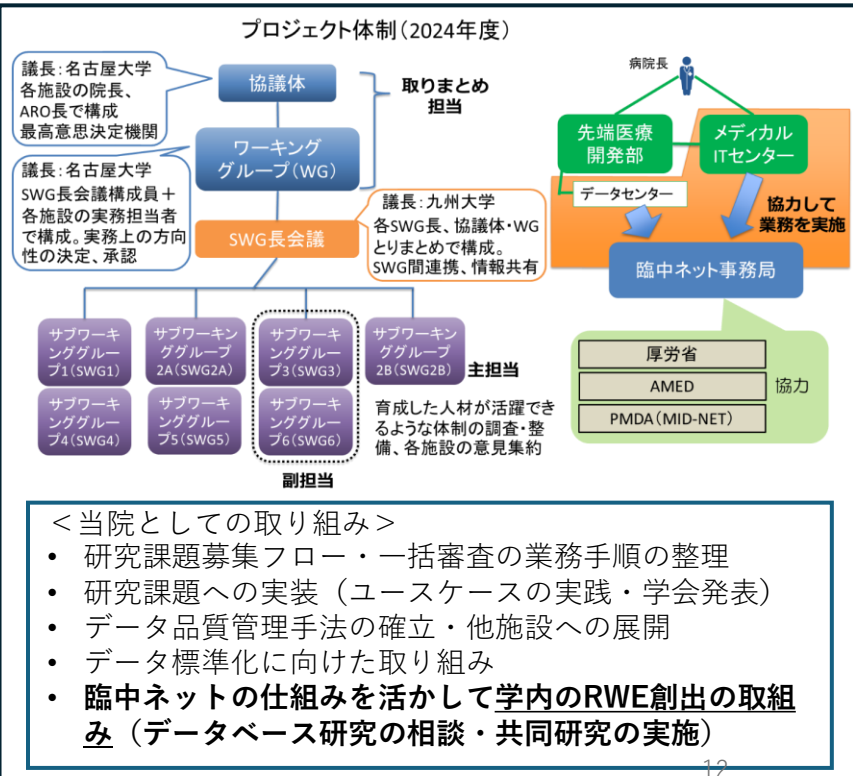


## <セミナー担当>

- 研究倫理
- SQL基礎
- 研究課題



\*臨中ネット：全国の臨床研究中核病院が取り組む、リアルワールドデータ研究基盤構築のためのAMED補助事業



## <当院としての取り組み>

- 研究課題募集フロー・一括審査の業務手順の整理
- 研究課題への実装（ユースケースの実践・学会発表）
- データ品質管理手法の確立・他施設への展開
- データ標準化に向けた取り組み
- 臨中ネットの仕組みを活かして学内のRWE創出の取組み（データベース研究の相談・共同研究の実施）

# 学内改革による拠点機能強化

## 大学URAとの緊密な連携体制

- ・ **メディカルイノベーション推進室(MIU)**: 名古屋大学のURAの医学部キャンパス内ブランチとしてR2年度に設置
- ・ URA機能とAROの相乗効果及び支援の機動性を最大化

### 大学組織としてのR&D支援フレームワーク提供

- ・ 産学官連携等
  - ベンチャー起業支援(国及び県のPJ、大学資金)
  - マッチング支援(企業との窓口・交渉支援)
- ・ 学部間横断イベント、分野間連携等

学術研究・産学官連携  
推進本部  
全学URA

MIU  
全学URAの  
医学部内  
ブランチ

- ・ 定例会議
- ・ 日常的な業務連携

名大橋渡し拠点  
橋渡し研究支援機関・  
臨床研究中核病院

### 研究開発者に密着した支援ニーズ把握と実施最適化

- ・ 個別シーズの戦略に即した知財・事業化・資金獲得等

## 臨床研究教育・支援における機能強化

- ・ **臨床研究教育学講座**: 指針下の臨床研究を強力に推進する為、R3年度に新設。多数の教育活動と研究支援を実施中

指針下臨床研究  
臨床研究教育学

治験・特定臨床研究  
先端医療開発部

### 2023年度実績

#### 臨床研究教育セミナー



2023年度  
臨床研究  
教育セミナー

6-7月の日程

| 日  | 時間          | 内容                       |
|----|-------------|--------------------------|
| 01 | 13:00-14:00 | 臨床研究入門(1) 企画・文書作成        |
| 02 | 13:00-14:00 | 臨床研究入門(2) 研究デザイン         |
| 03 | 13:00-14:00 | 臨床研究入門(3) データ収集・統計解析     |
| 04 | 13:00-14:00 | 臨床研究入門(4) 論文執筆・査読対応      |
| 05 | 13:00-14:00 | データ基盤構築システム REDCapの概要(1) |
| 06 | 13:00-14:00 | データ基盤構築システム REDCapの概要(2) |

プレゼンテーション  
スライド作成の鉄則  
2023.6.22(木) 17:30-18:00 on Zoom  
Zoom ID: 850 850 850  
URL: <https://nagoya-u.zoom.us/j/850850850>

先端医療開発部  
との共催セミナー 16回

#### 臨床研究計画概要書確認と伴走型支援

概要書確認 354件 伴走総件数 25件

#### 臨床研究サポートツールの作成

臨床研究サポート動画作成  
臨床研究概要書確認マニュアルの作成

#### 臨床研究スペシャリスト育成事業



OJT  
短期配属

研究計画書指導 倫理審査委員会出席 臨床研究教育セミナー講師

循環型教育の実践

臨床研究スペシャリスト育成

各診療科

臨床研究知識・技術の習得 研究のエンフォート率増加

各診療科で臨床研究の指導的立場に

2023年度は2名の臨床研究スペシャリストを採用(2024年度は3名採用予定)

博士課程後期の大学院生受け入れ(予定)  
2名(製薬企業および他の研究機関)の応募

システム情報室室長・ベンチャー支援担当  
杉下明隆

©Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital.

# 連絡先



拠点ホームページ  
<https://www2.nu-camcr.org/>



|                                                         | 電話                           | FAX                                                                     | E-mail                       |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 先端医療支援関連                                                | 052-744-2942                 | 052-744-1303                                                            | camcr@med.nagoya-u.ac.jp     |
| 患者さん・一般の方からのご相談<br>(地域連携・患者相談センター内<br>治験・臨床試験相談窓口)      | 052-744-1956                 | 052-744-2948                                                            | ack-tiken@med.nagoya-u.ac.jp |
| 企業からの治験申請、治験<br>契約、治験費用関連<br>(医学部・医学系研究科<br>経営企画課研究支援係) | 052-744-2946<br>052-744-2947 | 052-744-2881<br>※治験事務室へFAXを送<br>信する際は、事前に電話<br>連絡をいただきますよう<br>お願いいたします。 | center-j@med.nagoya-u.ac.jp  |

# サイトカイン放出症候群抑制と治療効果増強を 同時に達成する人工サイトカイン受容体を 搭載したCAR-T 細胞療法の開発

橋渡し研究プログラム preF (令和4～5年度)

AMED革新的医療技術創出拠点 令和5年度成果報告会

## 研究代表者

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所がん免疫研究部門

籠谷 勇紀

## 研究分担者

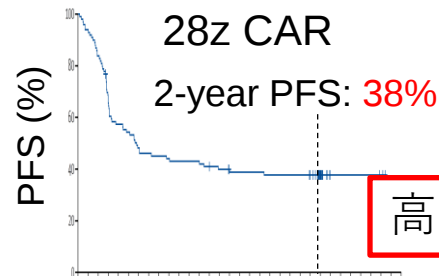
タカラバイオ株式会社 基盤技術開発センター

岡本 幸子

# がんに対するキメラ抗原受容体 (CAR)-T細胞療法の課題

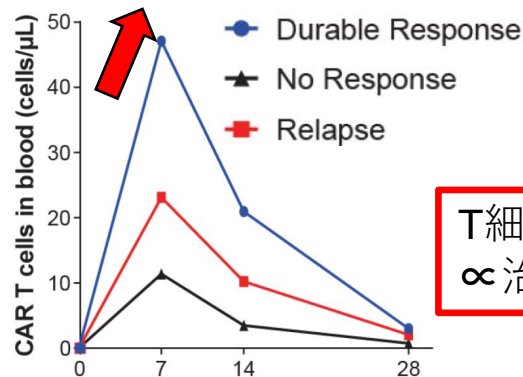
## ① 持続的な治療効果

CD19 CAR-T細胞療法 (B細胞性腫瘍)



高い再発率

(Locke et al. Lancet Oncol 2019)



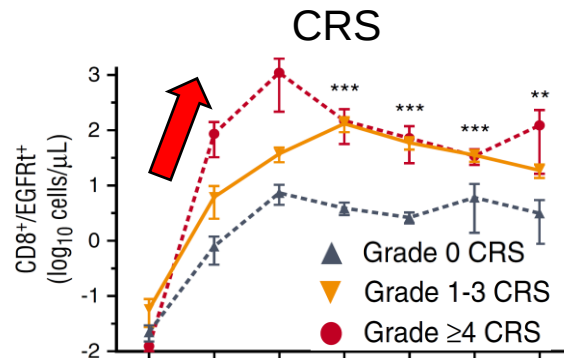
T細胞の増殖・長期生存  
 $\propto$  治療効果

(Locke et al. Blood Adv 2021)

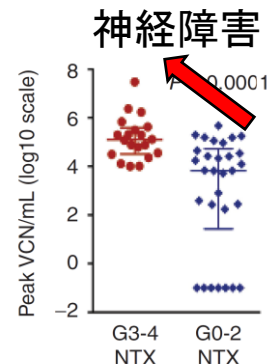
## ② T細胞活性化に伴う重篤な副作用

T細胞増殖 $\propto$ 発症リスク  
→ T細胞機能強化と副作用低減を両立させる技術が必要

(Maude et al. NEJM 2018)

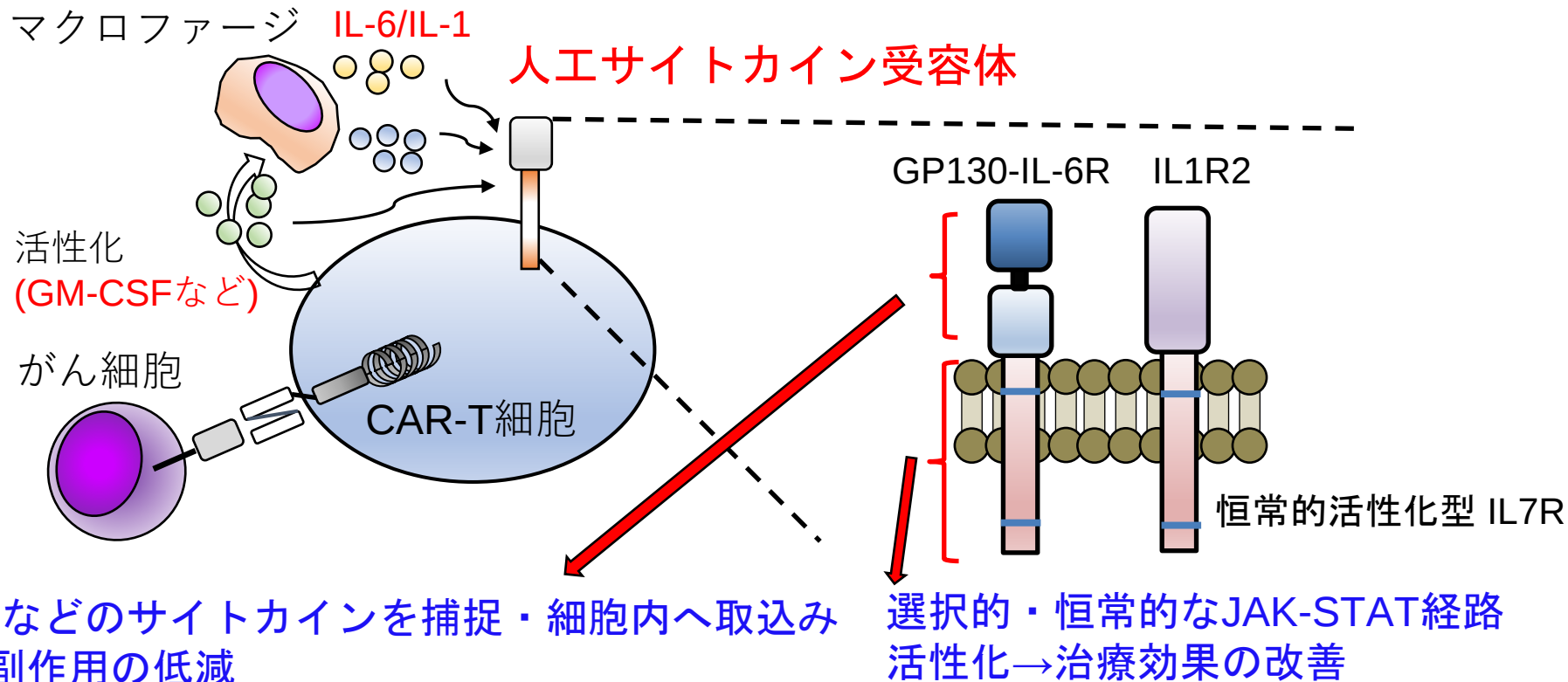


(Hay et al. Blood 2017)



(Santomasso et al. Cancer Discov 2018)

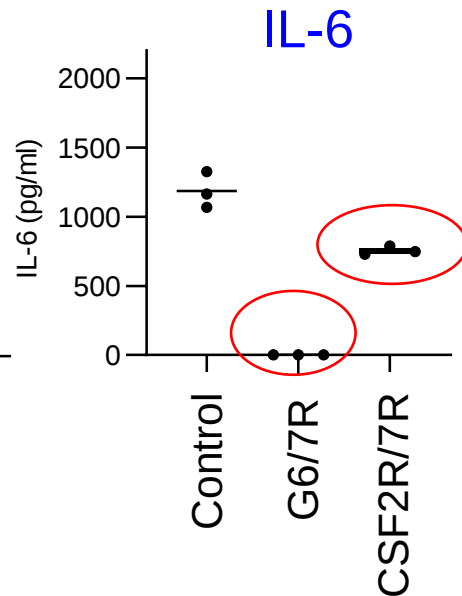
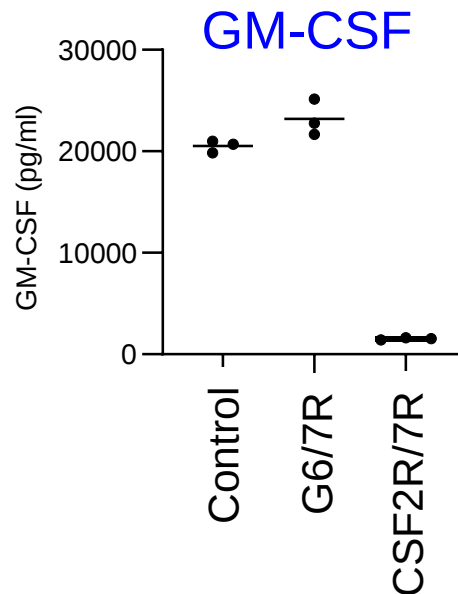
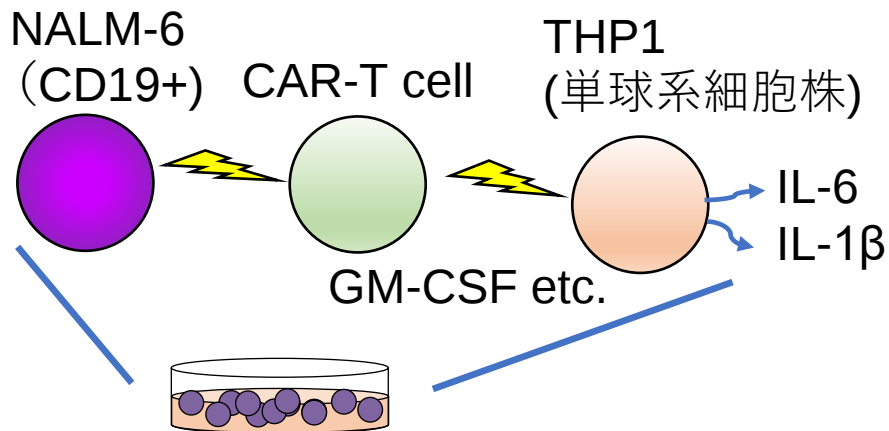
# 治療効果向上・CRSリスク減に寄与する人工受容体開発



(特願2021-106789)

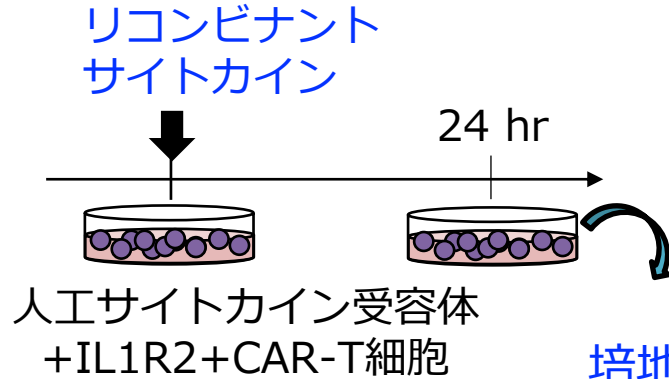
# G6/7RによるIL6抑制効果 - *in vitro*試験

*In vitro*

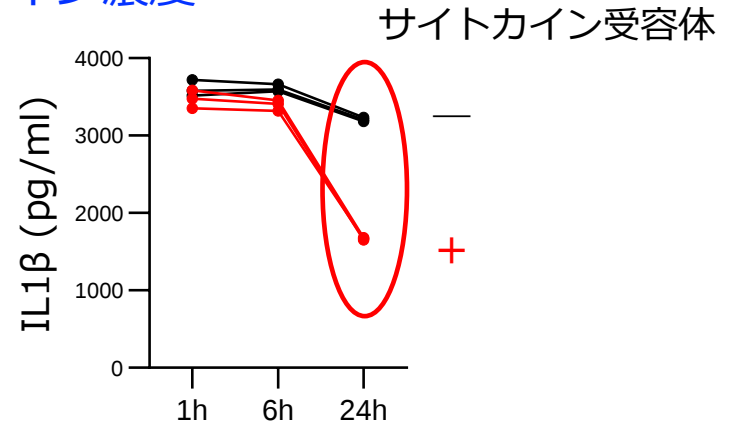
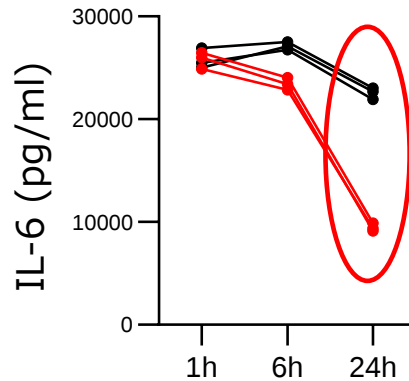


\* CSF2R/7RはCAR-T細胞からのGM-CSFを吸収し、間接的にIL6分泌を抑制

# 人工サイトカイン受容体によるサイトカイン吸収とT細胞機能の強化



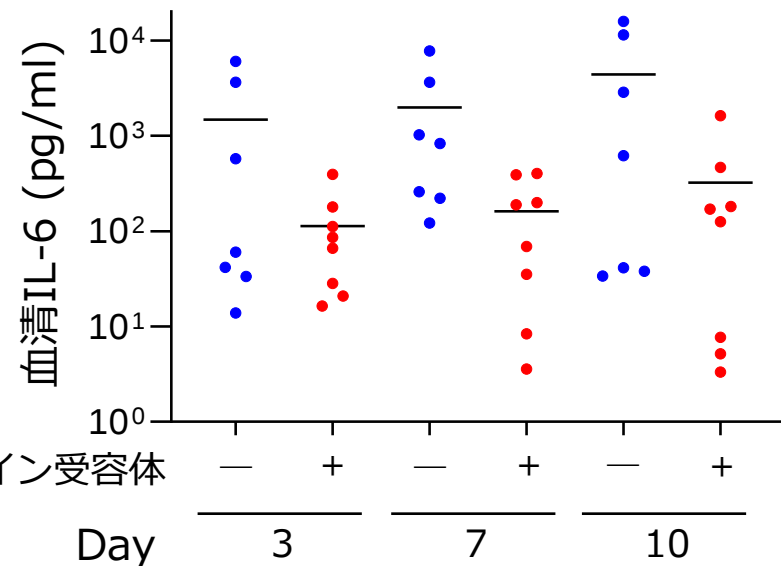
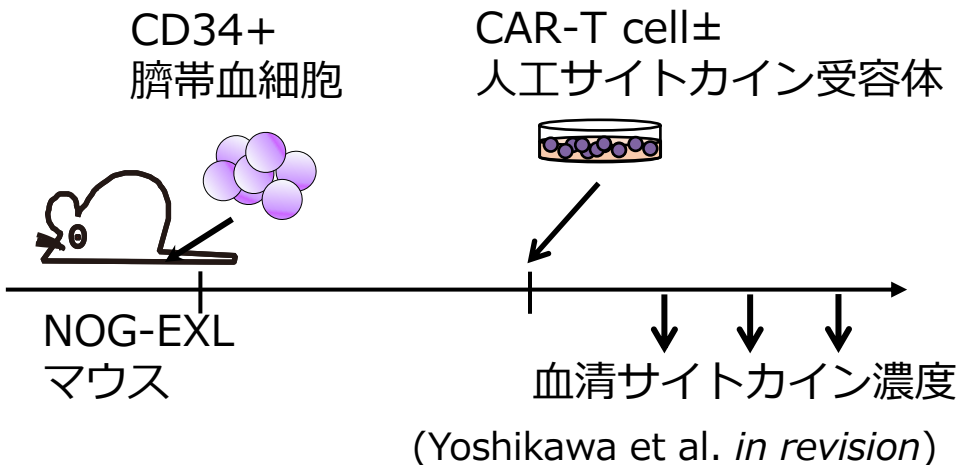
## 培地中のサイトカイン濃度



# G6/7RによるIL6抑制効果 - *in vivo*試験

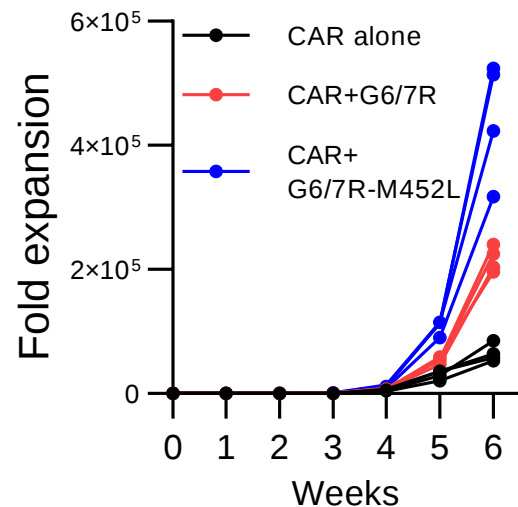
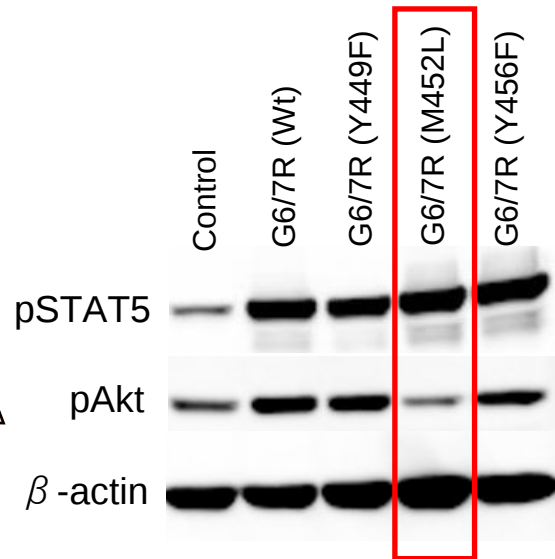
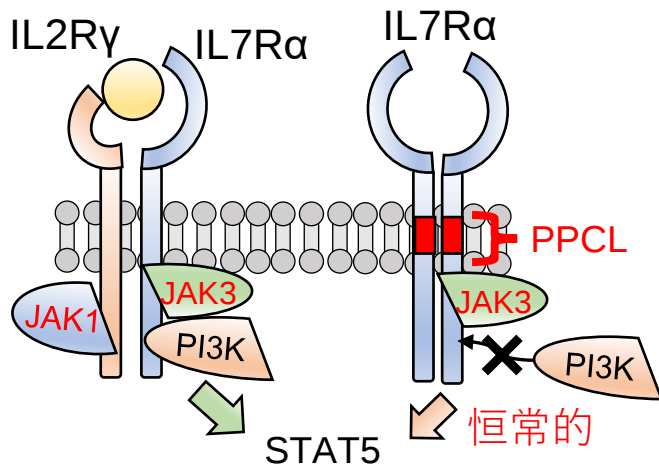
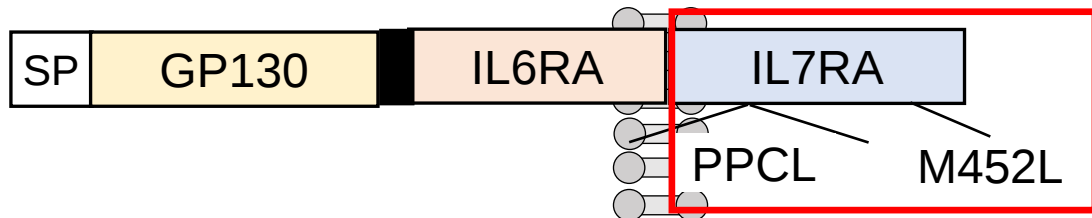


## *In vivo* model (ヒト化マウス)



|                 |     |     |     |       |
|-----------------|-----|-----|-----|-------|
| GP130-IL6R/ca7R | P2A | CAR | P2A | IL1R2 |
|-----------------|-----|-----|-----|-------|

# 細胞内ドメインのT細胞機能面からの最適化



持続的な細胞増殖能を獲得

NSG  
マウス

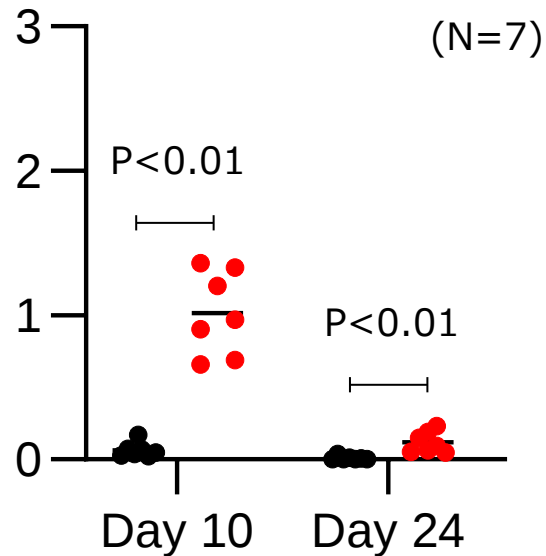
NALM-6

CAR-T cell

G6/7R-  
M452L



(N=7)

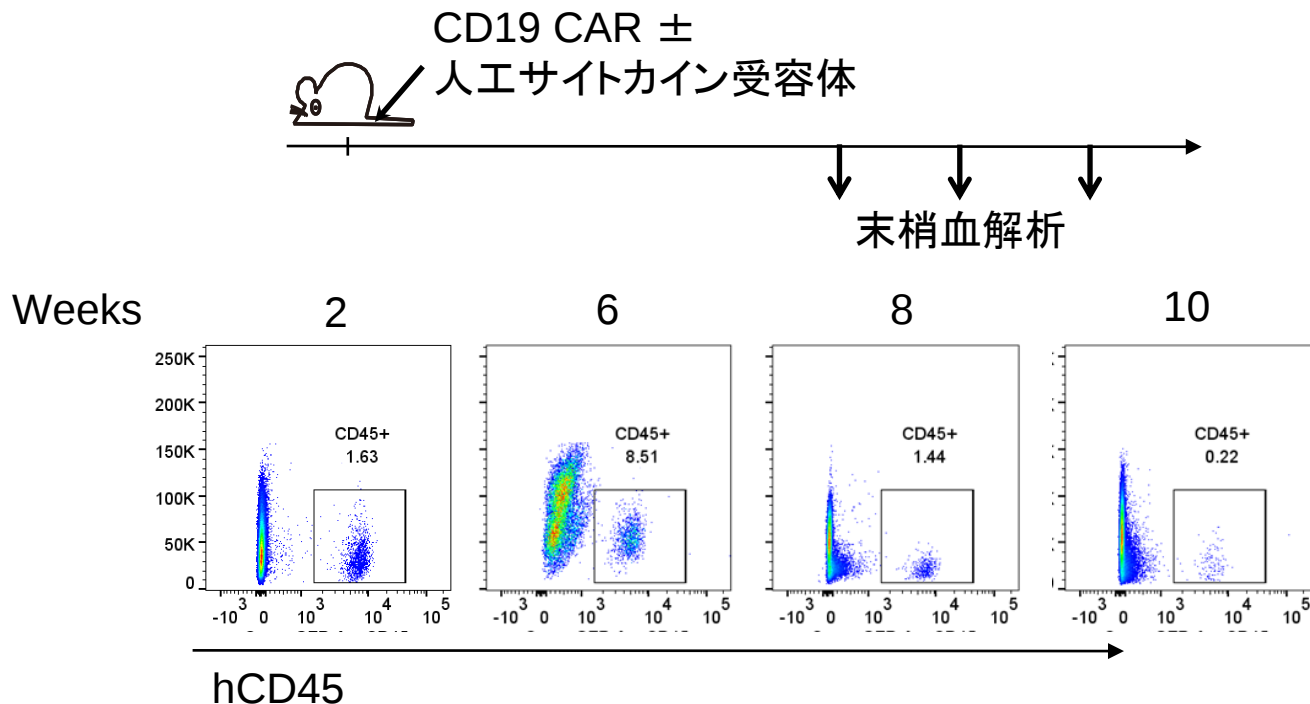


(Yoshikawa et al. *in revision*)

# 造腫瘍性の検証



## NOG- $\Delta$ MHCマウス移植実験系での経過観察



CAR-T細胞 (G6/7R M452L搭載)は3か月以内にほぼ消失の見込み

# 拡張型心筋症に対するテイラーメイド方式 心臓形状矯正ネットの医師主導治験

## Multicenter investigator-initiated Clinical Trial of Patient-Specific Cardiac Support Net for Dilated Cardiomyopathy

研究開発代表者名：秋田利明・名古屋大学医学部附属病院・心臓外科・特任教授

研究開発分担者名：

六鹿雅登・名古屋大学医学部心臓外科・准教授

小野稔・東京大学医学部心臓外科・教授

宮川繁・大阪大学医学部・心臓血管外科・教授

齋木佳克・東北大学医学部・心臓血管外科・教授

坂東興・慈恵会医科大学・心臓外科・特任教授

杉山純男・株式会社iCorNet研究所・事業本部・取締役

橋渡し拠点・プログラムマネージャー

植田康平・名古屋大学医学部附属病院・先端医療開発部・特任教授

# 1. 対象疾患とUnmet Needs, 提案する治療法・治験計画

## 1. 対象疾患：特発性拡張型心筋症（指定難病57）

難病指定受給者（R2年度20,387人）

2. 効果的な治療方法が未確立：適切な薬物治療下にて多くの患者で心不全は進行し、末期心不全では心臓移植のみが有効な治療法
3. 生活面への長期にわたる支障：運動耐容能が著しく低下、就労が困難

有効な治療法の無い拡張型心筋症に対する画期的な新規治療法：

「**テイラーメイド方式心臓形状矯正ネット**」の探索的医師主導治験：

治験症例数：5例（2例の組入れ済み）

組み込み期間：令和4年5月～令和6年6月

主要評価項目：術後24週での最大酸素摂取量の改善

**先駆け審査指定制度の対象品目（令和2年6月17日 R2機2）**

## 2. 被検機器の概要・先行試験の術後2年の経過

**個別化医療:** 臨床データから患者さん毎に設計製造 (特許化済)

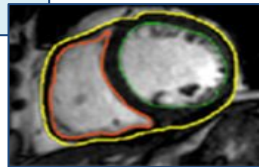
⇒ 術中の調整が不要、装着ツールで短時間に手術

**右室拘束軽減機構:** 右室には着圧かけず左室に十分な着圧 (特許化済)

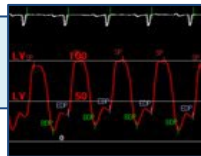
⇒ 即時心機能回復、左室リモデリング防止効果

【先駆け審査指定制度の対象品目選定: 2020年6月】

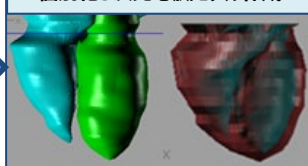
心臓画像から  
心臓壁抽出



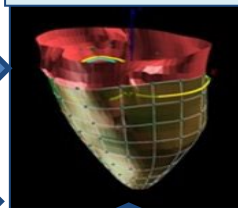
心臓カテーテル  
検査  
(LVEDP)



個別化3次元心臓モデル作成



周方向16分割、長軸方向8分割で型紙変換



コンピュータ編み機

テーラーメイド方式  
右室部穴あきネット



装着ツール



心臓形状データと  
圧データの融合

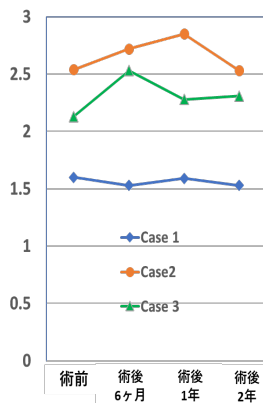
左室拡張末期圧容積関係の算出

LVEDP30mmHgで、左心室表面着圧が5~10mmHg になるようにネット形状・物性を設計

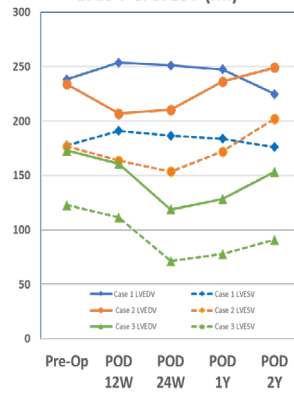
先行して  
実施した  
臨床研究  
(JRCTs042180025)

術後2年  
の経過

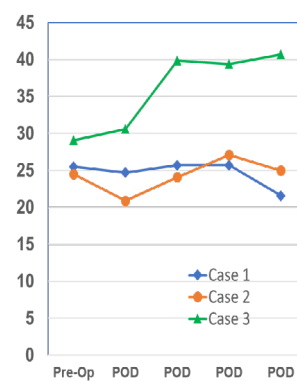
心拍出量係数 (L/min/m<sup>2</sup>)



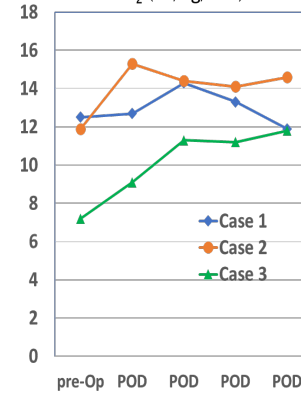
LVEDV & LVESV (ml)



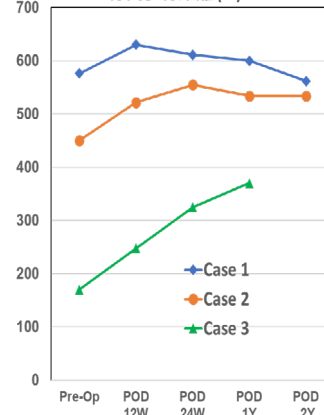
左室駆出率(%)



Peak VO<sub>2</sub> (ml/kg/min)



6分間歩行距離 (m)



### 3. 探索的医師主導治験プロトコール(Single arm)



治験参加施設：名古屋大学、東京大学、大阪大学、東北大学、慈恵医科大学

拡張型心筋症: 5名予定

#### 適応基準

- 年齢 20～75 yrs
- NYHA-IIs～III、INTERMACS Profile 4～7
- $LVDd \geq 60\text{mm}$  or  $\geq LVDDi$  ( $30\text{ml/m}^2$ )
- $LVEF \leq 40\%$  ( $MR \leq II$ ) or  $\leq 45\%$  ( $MR \geq III$ ) ,

#### 主要評価項目 (安全性評価:6か月時)

- **最大酸素摂取量 (Peak  $VO_2$ )**
- 重大な有害事象 (周術期心臓合併症、追加治療、全死亡)

#### 副次評価項目 (有効性評価)

- 左室リモデリング防止評価 ( $LVEDV/ESV$ )
- 心機能改善効果 ( $LVEF$ ,  $CO$ )
- 運動能 (6分間歩行距離 (6MWD)) の変化
- 自覚症状、QOL (MLHFQ) の変化
- 血中BNP

#### 【臨床POC】

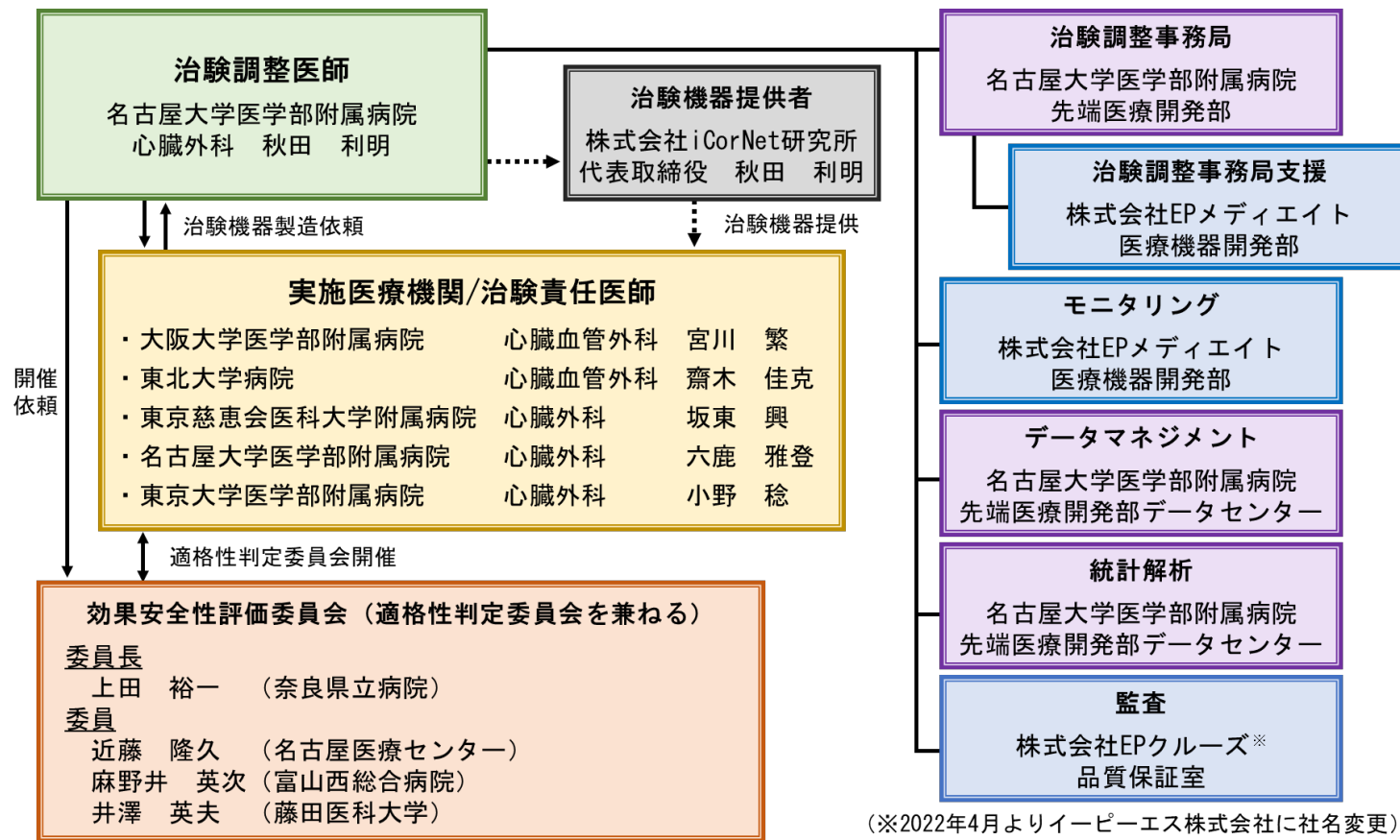
##### 安全性の確立 (有害事象発生)

- 製品に起因する有害事象の発生がないこと
- 有害事象の発生がないこと  
(心不全悪化、追加心臓手術、心臓死)

##### 有効性の確立

- 運動能改善 (Peak  $VO_2$  , 6MWD )
- 心機能改善 ( $LVEF$ ,  $BNP$  )
- 心臓リバーサリモデリング効果 ( $LVEDV/ESV$ )
- QOL改善 (MLHFQ), 自覚症状改善 (NYHA)

# 4. 研究体制



# 5. 治験第一例目: Profile (左室緻密化障害)



|                   |                     |         |
|-------------------|---------------------|---------|
| 症例                | 67歳 男性              |         |
| 身長                | 174.0 cm            |         |
| 体重                | 79.8 kg             |         |
| NYHA分類            | III                 |         |
| INTERMACS Profile | 6                   |         |
| 左室拡張末期径           | 75.1mm              | (40～55) |
| 左室駆出率             | 23.5%               | (60～70) |
| 6分間歩行距離           | 450 m               |         |
| 最大酸素摂取量           | 13.6<br>(ml/kg/min) | (26～)   |

## ＜内服薬＞

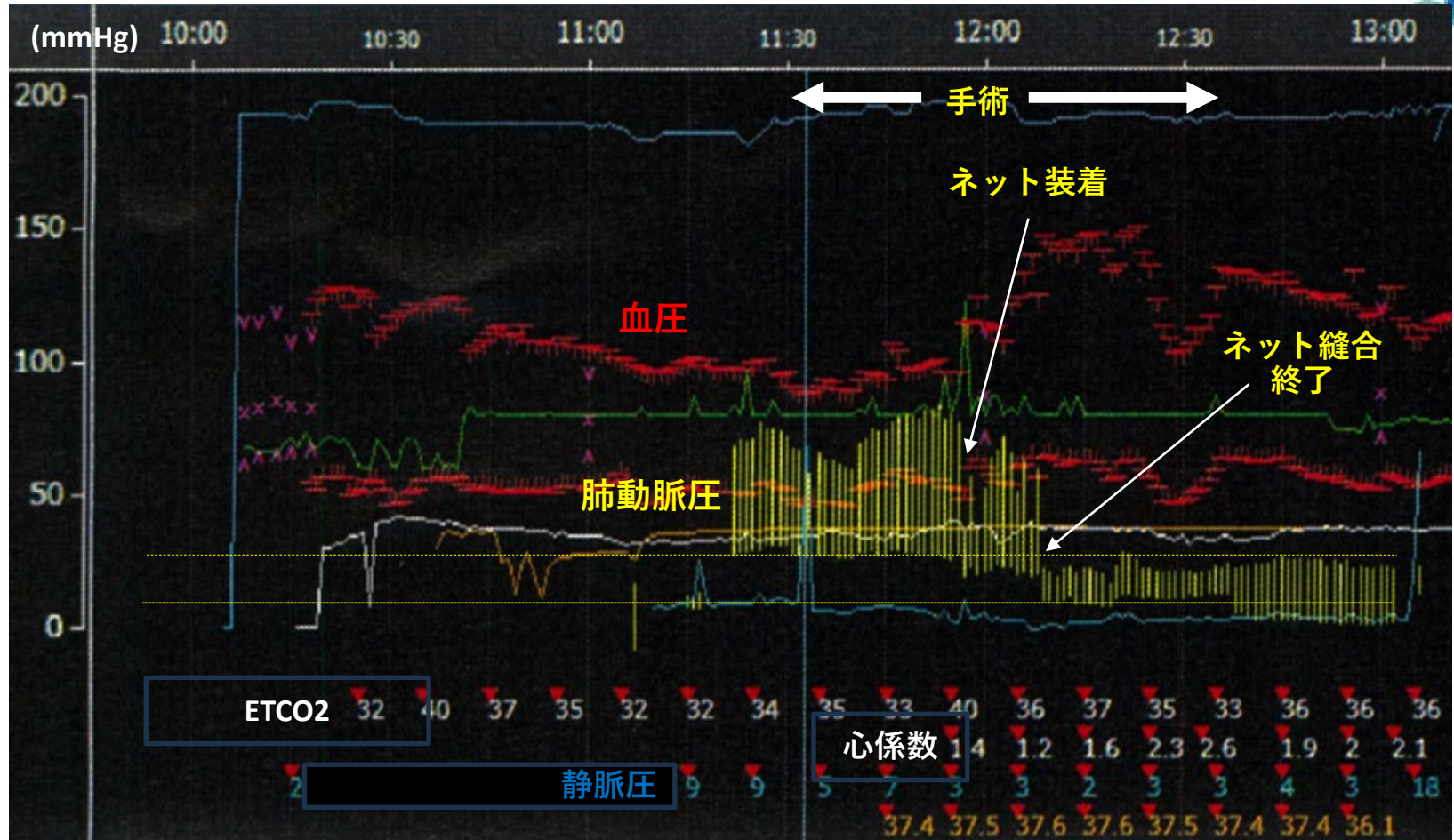
- # カルベジロール錠(10mg) 4錠/分2
- # エナラプリル(2.5mg) 1錠/分1
- # トルバプタン(7.5mg) 1錠/分1
- # アゾセミド錠(60mg) 0.5錠 /分1
- # セララ錠(50mg) 1錠/分1
- # フォシーガ錠(5mg) 2錠/分1
- # アミオダロン塩酸塩錠(100mg) 1錠/分1
- # ハーフジゴキシン(0.125mg) 1.5錠/分1
- # ピモベンダン錠(1.25mg) 2錠/分2
- # コラン錠(2.5mg) 2錠/分2

## 6. 治験第一例目：原疾患の推移・治療歴

- 2010年 心不全発症、心筋生検で拡張型心筋症と診断
- 2016年 運転中に心肺停止 AEDで蘇生(心室細動)緊急入院  
植え込み型除細動装置導入、退院後1週間で心不全再入院
- 2019年 心不全入院
- 2021年 重症心不全で PCPS+Impella導入、離脱できるも腎不全にて腹膜透析導入
- 2022年 ICDからCRT/D(Medtronic)にアップグレード、腹膜透析離脱(カテーテル抜去)
- 2023年 治験適格性検査実施  
(LVDd 75.1mm, LVEF 23.5%, PeakVO2 13.6 ml/kg/min)  
手術待機中に再度急性左心不全で入院  
治験適格性を再度確認し、心臓形状矯正ネット植込み手術実施

**特記事項：心不全入院歴6回、急激な心不全悪化で入院2回**

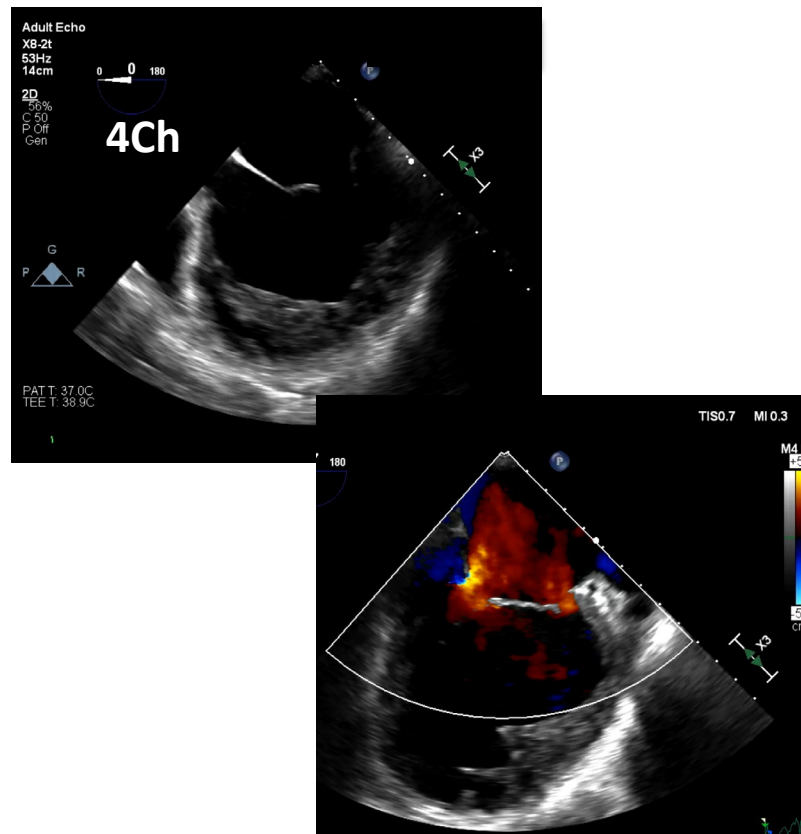
## 7. 術中血行動態



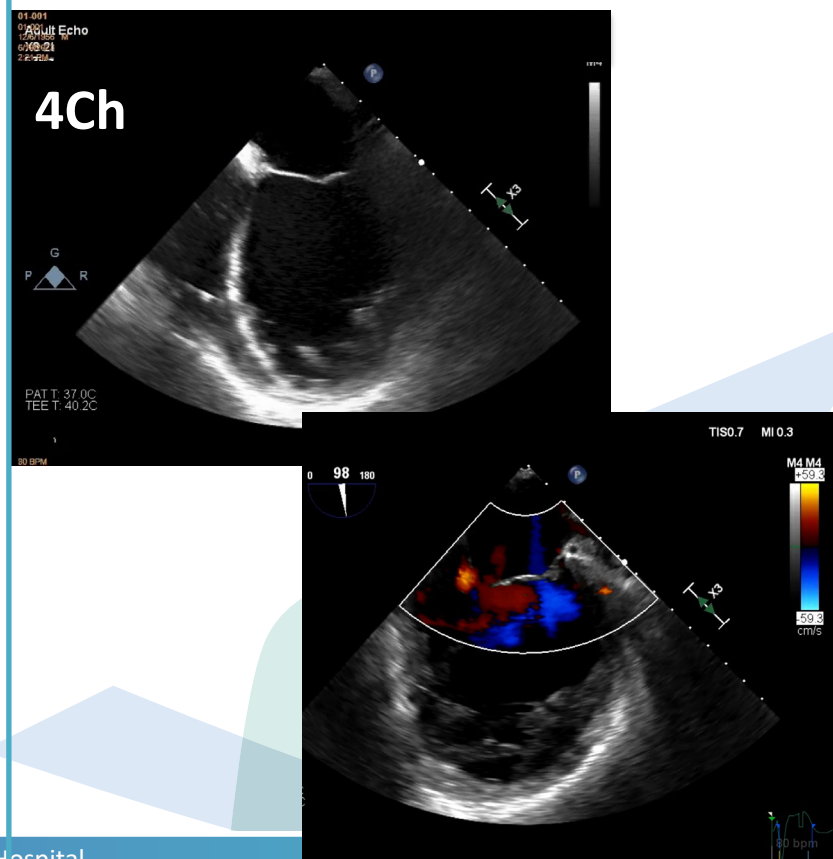
# 8. 術中経食道心エコー：ネット装着前後比較



ネット装着前

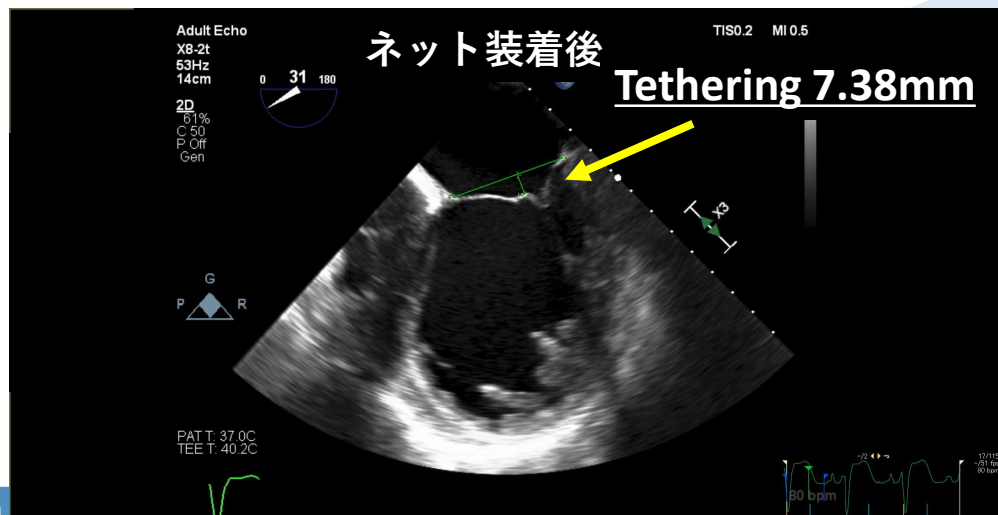
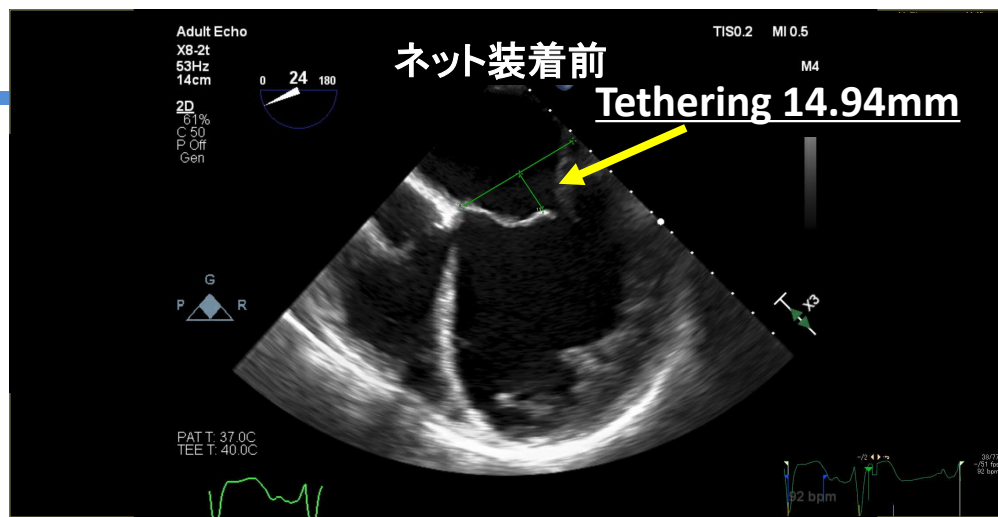


ネット装着後



# ネット装着前後の左室容積、僧帽弁、血圧、肺動脈圧の変化

|                      | 装着前      | 装着後       | 変化率     |
|----------------------|----------|-----------|---------|
| 拡張末期容積 (ml)          | 371.2    | 334.2     | -11.10% |
| 収縮末期容積 (ml)          | 259.8    | 219.2     | -18.50% |
| 駆出率 (%)              | 30.1     | 34.4      | 12.50%  |
| 僧帽弁逆流                | 4        | 1         | -3      |
| tethering depth (mm) | 14.9     | 7.4       | -50.30% |
| 血圧 (S/D/M)           | 93/67/71 | 140/70/89 |         |
| 肺動脈圧 (S/D/M)         | 82/27/46 | 22/10/16  |         |
| 静脈圧 (M)              | 9        | 4         |         |





# 11. 製造販売承認までのスケジュール



|                   |                 |                                    | FY2020   | FY2021             | FY2022   | FY2023   | FY2024   | FY2025   | FY2026   | FY2027   | FY2028   |
|-------------------|-----------------|------------------------------------|----------|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                   |                 |                                    | 令和2年度    | 令和3年度              | 令和4年度    | 令和5年度    | 令和6年度    | 令和7年度    | 令和8年度    | 令和9年度    | 令和10年度   |
|                   |                 |                                    | 1Q2Q3Q4Q | 1Q2Q3Q4Q           | 1Q2Q3Q4Q | 1Q2Q3Q4Q | 1Q2Q3Q4Q | 1Q2Q3Q4Q | 1Q2Q3Q4Q | 1Q2Q3Q4Q | 1Q2Q3Q4Q |
| 先行する臨床研究<br>(FIH) | 特定臨床研究          | 研究実施(3例)                           |          |                    |          |          |          |          |          |          |          |
|                   | 観察研究<br>フォローアップ | 観察研究準備/生命倫理委員会申請<br>フォローアップ(最大5年間) |          |                    |          |          |          |          |          |          |          |
| 探索的<br>治験         | 医師主導治験          | PMDA<br>準備面談/対面助言/フォローアップ面談        |          | ★ ★                |          |          |          |          |          |          |          |
|                   |                 | 治験準備/治験届                           |          |                    |          |          |          |          |          |          |          |
|                   |                 | 治験実施(24週間×5例)                      |          |                    |          |          |          |          |          |          |          |
|                   |                 | データ固定・統計解析                         |          |                    |          |          |          |          |          |          |          |
|                   | 観察研究<br>フォローアップ | 観察研究準備/生命倫理委員会申請                   |          |                    |          |          |          |          |          |          |          |
|                   |                 | フォローアップ(2年から最大5年間)                 |          |                    |          |          |          |          |          |          |          |
| 薬事申請<br>(連携企業担当)  |                 | 先駆け審査指定制度の対象品目に選定                  | ★        | 指定(2020.6.17 R2機2) |          |          |          |          |          |          |          |
|                   |                 | 製造承認申請                             |          |                    |          |          |          |          |          |          |          |
|                   |                 | 薬事承認                               |          |                    |          |          |          |          |          |          |          |
| 検証的<br>治験         | 企業治験            | 治験準備/治験届                           |          |                    |          |          |          |          |          |          |          |
|                   |                 | 治験実施(24週間×12例)                     |          |                    |          |          |          |          |          |          |          |

橋渡し事業シーズC 経費支援

2022.2.1  
治験届

橋渡し事業  
シーズpreC  
経費支援

患者選択  
基準変更

1例目 2例目 3例目 4例目 5例目

現時点

探索的治験のデータをもとに、  
先行臨床研究からの5年フォ  
ローアップのデータを参考資料  
に薬事申請の可能性を検討

検証的治験の実施を求められた場合

# 問い合わせ先:



AMED橋渡し研究・研究開発代表 & 治験調整医師  
名古屋大学医学部附属病院・特任教授・秋田利明

E-mail: [takita@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:takita@med.nagoya-u.ac.jp)

TEL/FAX: 052-744-2693

事業名：臨床研究・治験推進事業（R3～R6）

# 国産既存薬の適応拡大による膵がんの間質初期化治療法の開発と第I/II相医師主導治験の実施



**jRCT2041210056**



*ClinicalTrials.gov*

**NCT05064618**

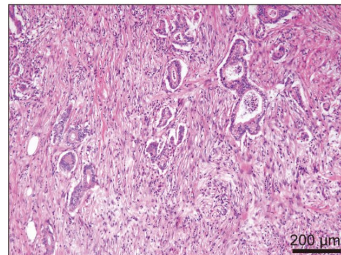
名古屋大学医学部附属病院  
水谷 泰之

C37  
23lk0201142h0003

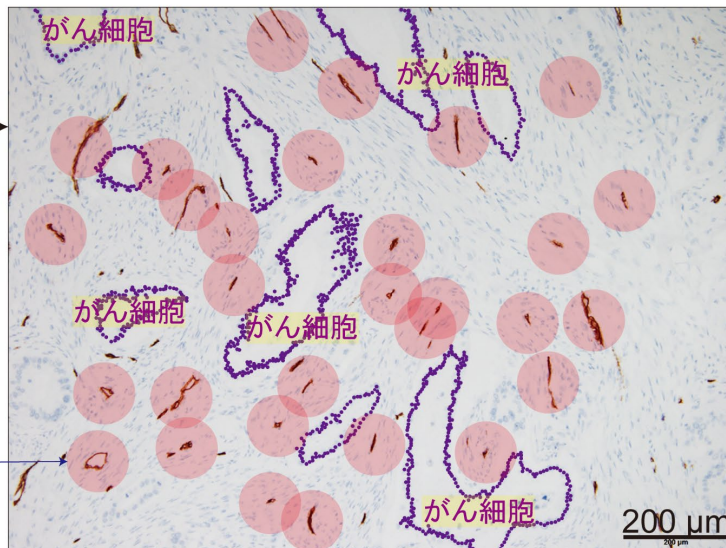
# 背景・目的



ヒト膵がんの  
典型的な組織像  
(管状膵がん)



血管免疫染色  
(CD31)



腫瘍血管の周りに  
薬剤の届く範囲を  
赤でプロット  
(50-100μm)

豊富な間質による薬剤送達障害が**膵がん治療の最大のボトルネック**であり、  
我々は、これを克服するためにAm80を標準治療と併用する医師主導治験(MIKE-1治験)  
を行っている。

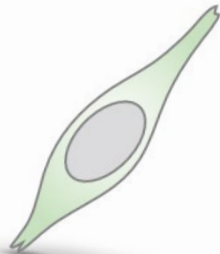
# 背景



線維芽細胞は多様性に富む存在であり「がん**促進**性線維芽細胞」（がんにとっての味方）と、「がん**抑制**性線維芽細胞」（がんにとっての敵）の両者が存在する、という仮説が提唱された。

我々はMeflin陽性線維芽細胞は、これまで本態が不明であったがん**抑制**性線維芽細胞であることを世界に先駆けて同定した。

がん**抑制**性  
線維芽細胞



**Meflin** (遺伝子名 ; ISLR)

Mizutani et al. Cancer res, 2019

がん**促進**性  
線維芽細胞

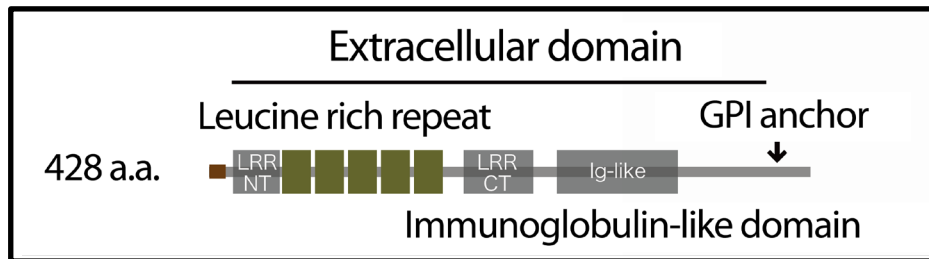


$\alpha$ 平滑筋アクチン  
( $\alpha$ SMA)  
その他大勢



## Meflinの機能

Meflin(GPIアンカー型の膜蛋白)



①BMP7に結合し作用を増強する。

BMP: TGF $\beta$ の働きを拮抗するサイトカインで組織の線維化を抑制する。

*Hara et al. Circ res, 2019*

②Lox (lysyl oxidase) 活性の抑制

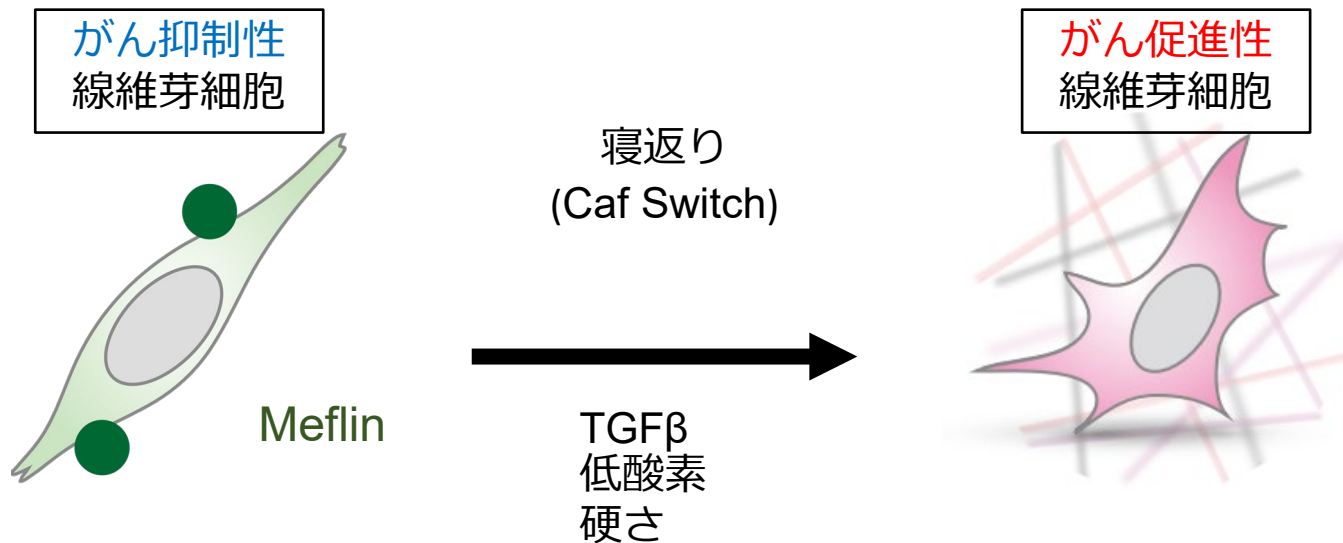
Lox: コラーゲンを重合する酵素で組織の硬化に関係する。

*Iida, Mizutani(joint first author) et al. oncogene 2022.*

**組織の軟化**

# 背景

がんの進行中に、**抑制性**線維芽細胞が**促進性**線維芽細胞に寝返るという現象が起きていることも確認した。



Mizutani et al. Cancer res, 2019

# 背景

リプログラミングが薬剤輸送障害を克服する有力なメカニズムである。

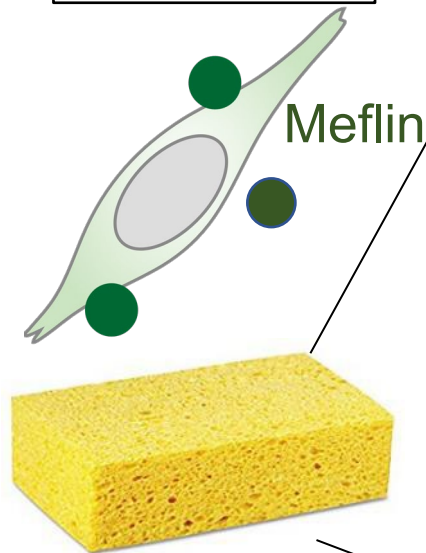
がん促進性  
線維芽細胞

ビタミンD誘導体、ATRA

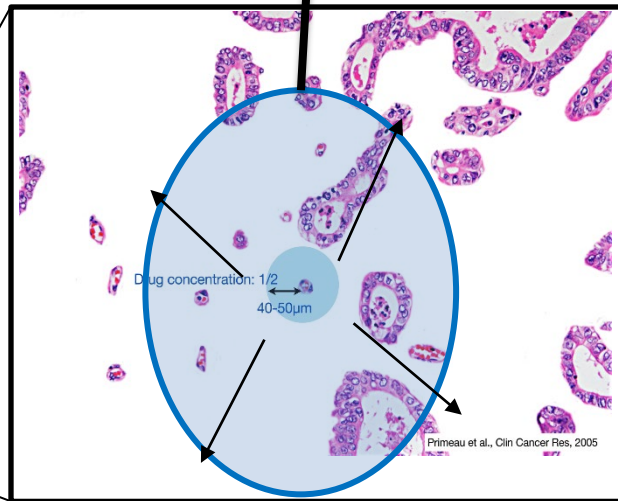
がん抑制性  
線維芽細胞

形質転換  
(リプログラミング)

間質の性質が変わることで  
薬物分布が改善される。



Meflin



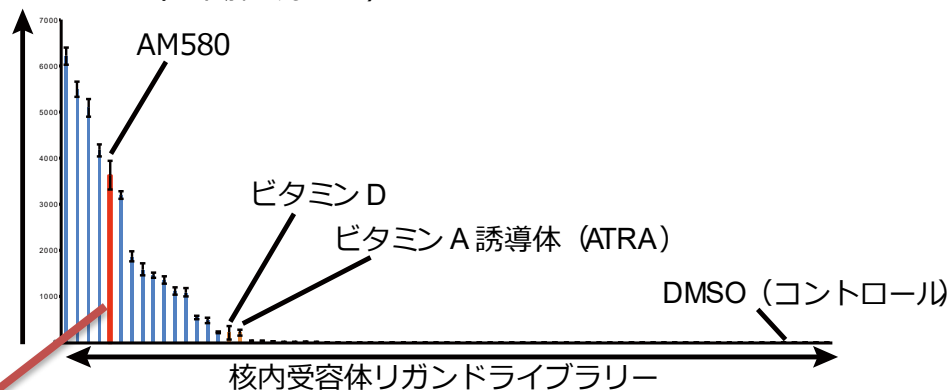
Sherman et al. Cell. 2014  
Mizutani et al. Cancer res, 2019

間質の削除を伴わない。

# 背景

VitaminD誘導体やATRAを超えるリプログラミング作用を持つ薬剤として  
**AM80**（一般名：タミバロテン 開発コード：MIKE-1）に着目した。

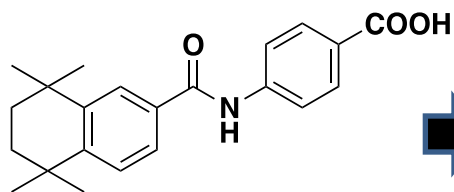
Meflin mRNA (ヒト膵がん CAF)



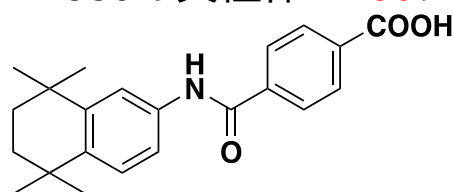
膵がんにおいて  
開発権をもっている

*Iida, Mizutani (joint first author) et al. oncogene 2022.*

AM580



AM580の異性体**AM80**に着目



**Tamibarotene**

- 再発又は難治性の**急性前骨髄性白血病**に対する治療薬として**国内のみで認可**されている。
- RARα**のリガンド、ATRAと比較して副作用が少ない。

# 効力を裏付ける試験

AM80 (タミバロテン)

骨髓球の分化誘導



Repositioning  
Repurposing

線維芽細胞のリプログラミング

Nude mouse (n=7)



AM80 経口投与・連日  
(3mg/kg/day)



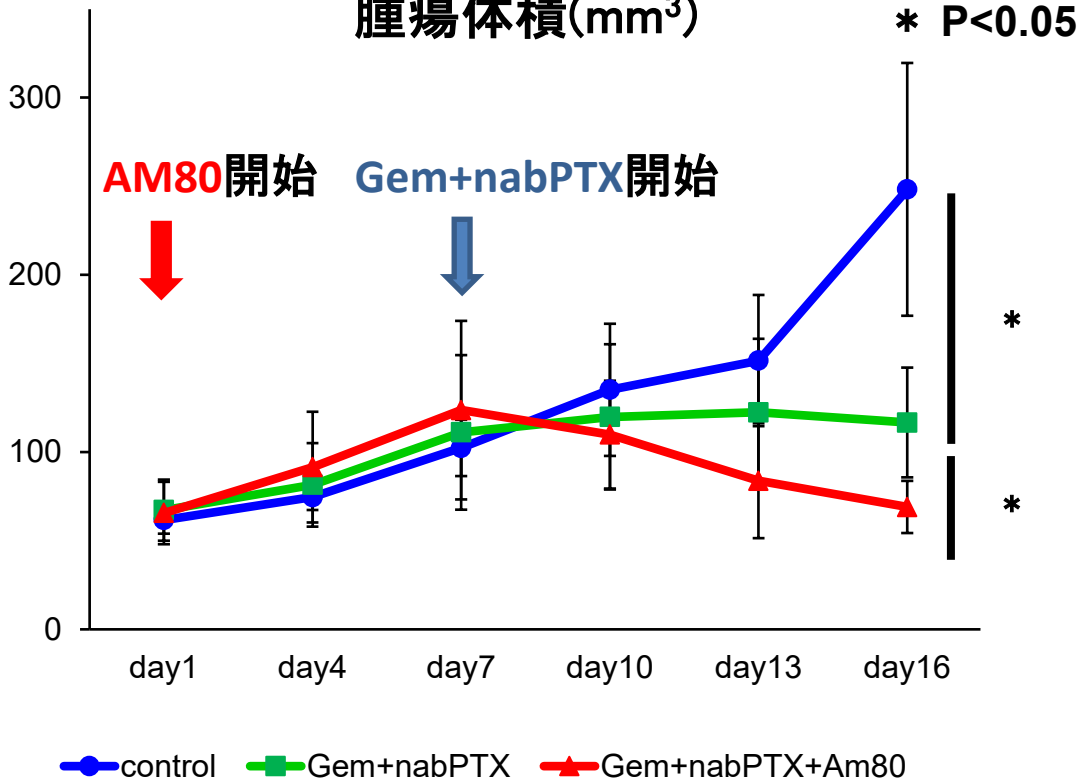
day1

day7

ヒト膀胱がん細胞株移植  
(BxPC-3)

Gem (50mg/kg) +  
nabPTX (5mg/kg)  
3日に1回・計3回

腫瘍体積(mm<sup>3</sup>)



Iida, Mizutani (joint first author) et al. oncogene 2022.

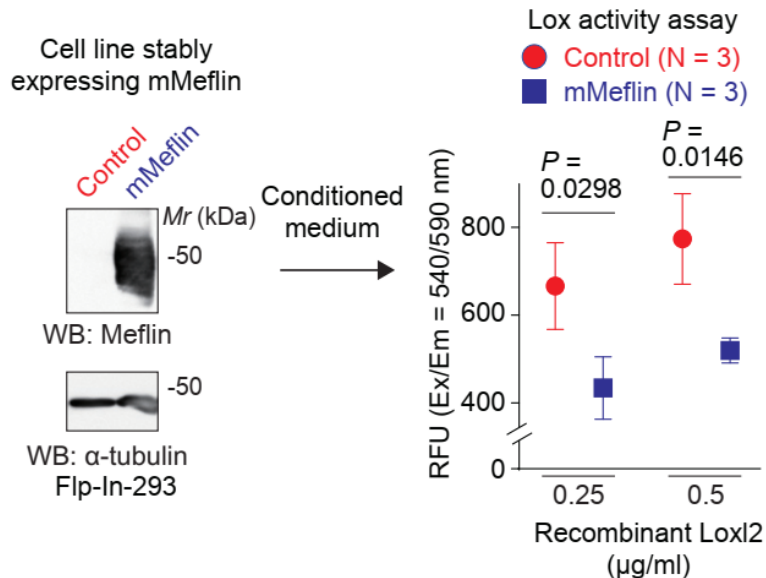
# 効力を裏付ける試験



## AM80はMeflinを介して薬剤送達を改善する

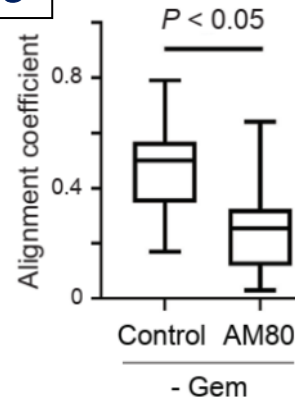
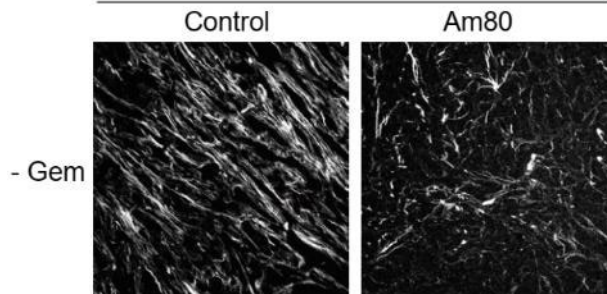
Meflinのロイシンリピート部分が活性型Loxと結合し、その働きを抑制する

## AM80はコラーゲンの配向をより粗にする

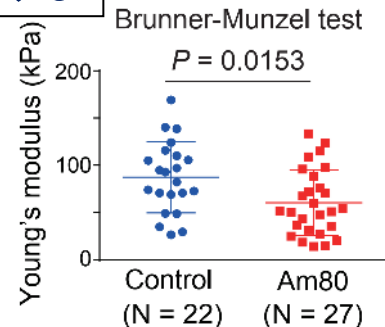


Iida, Mizutani (joint first author) et al. oncogene 2022.

mT5 tumors, SHG microscopic analysis



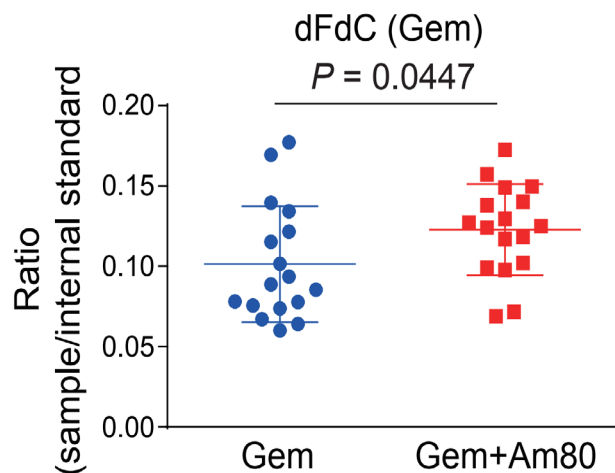
## Am80は腫瘍をより軟にする



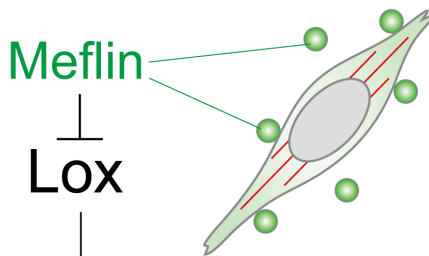
# 効力を裏付ける試験

AM80は腫瘍内でMeflinの  
発現を上昇させることで  
ゲムシタビン濃度を上げる

## 要約

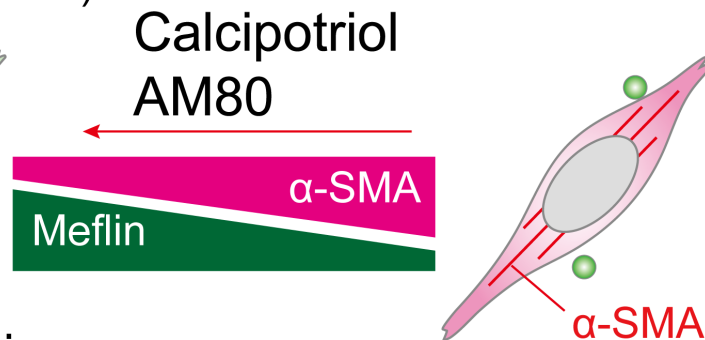


Meflin<sup>+</sup> CAF (rCAF)  
(~ Quiescent PSC/MS)



Collagen remodeling

$\alpha$ -SMA<sup>++</sup> CAF



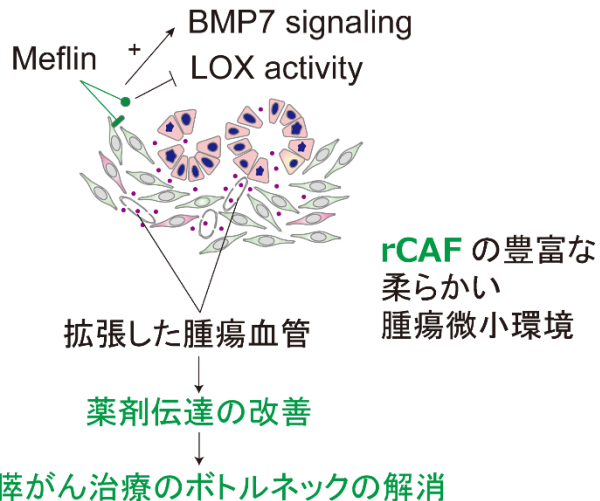
*Iida, Mizutani (joint first author) et al. oncogene 2022.*



## MIKE-1治験

- 切除不能膵がん 1st line
- ゲムシタビン、ナブパクリタキセルに Am80 を併用
- 主要評価項目
  - I 相；容量制限毒性
  - II 相；相効率

化学療法 + Am80



化学療法



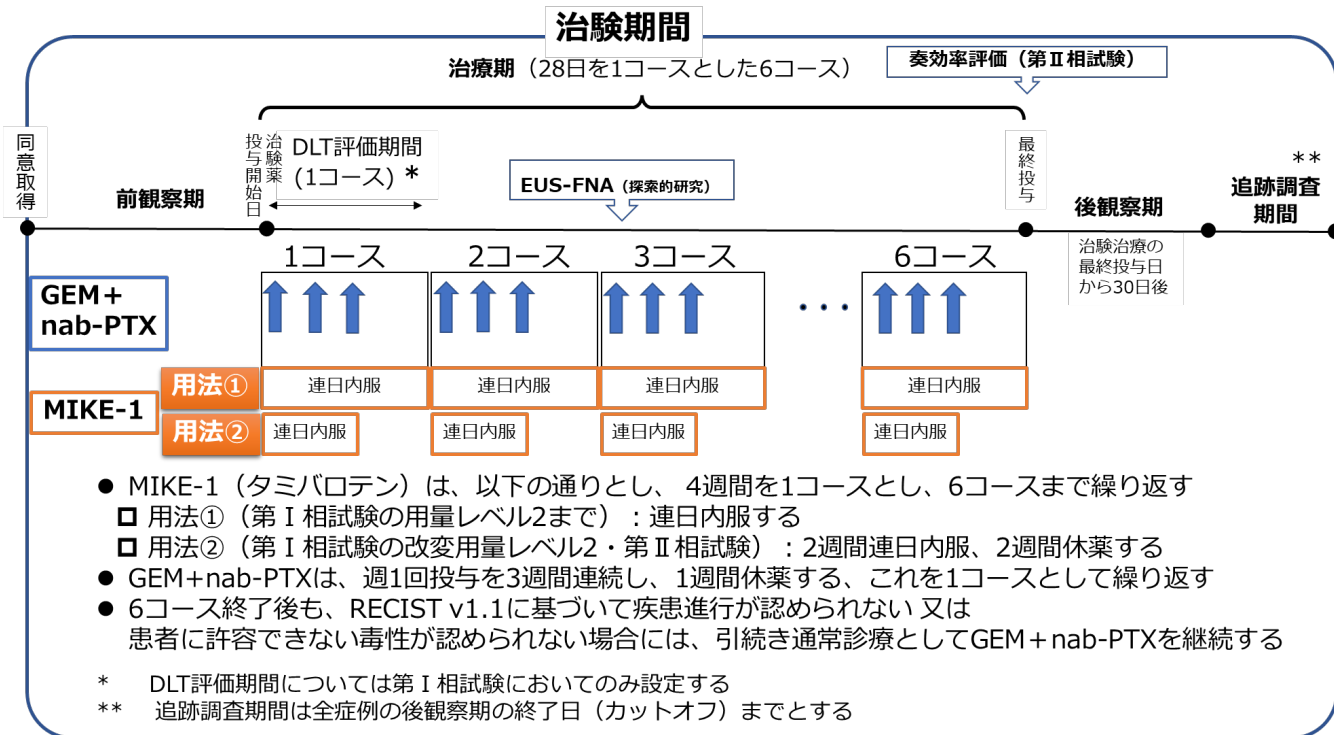
Mizutani et al . BMC Cancer , 2022

# 試験概要

対象：未治療の切除不能膵がん患者（遠隔転移例・局所進行膵がん）

**研究期間：4年**

第I相試験：9～17例・第II相試験：43症例



【主要評価項目】

第I相試験；**DLT**

第II相試験；**奏効率**

【副次評価項目】

有害事象

全生存期間（OS）

無増悪生存期間（PFS）

血中MIKE-1濃度

奏効率（第I相）

バイタルサイン・臨床検査値

【探索的評価項目】

線維芽細胞における形質転換の関連因子の探索

→ **コンパニオン診断薬開発**

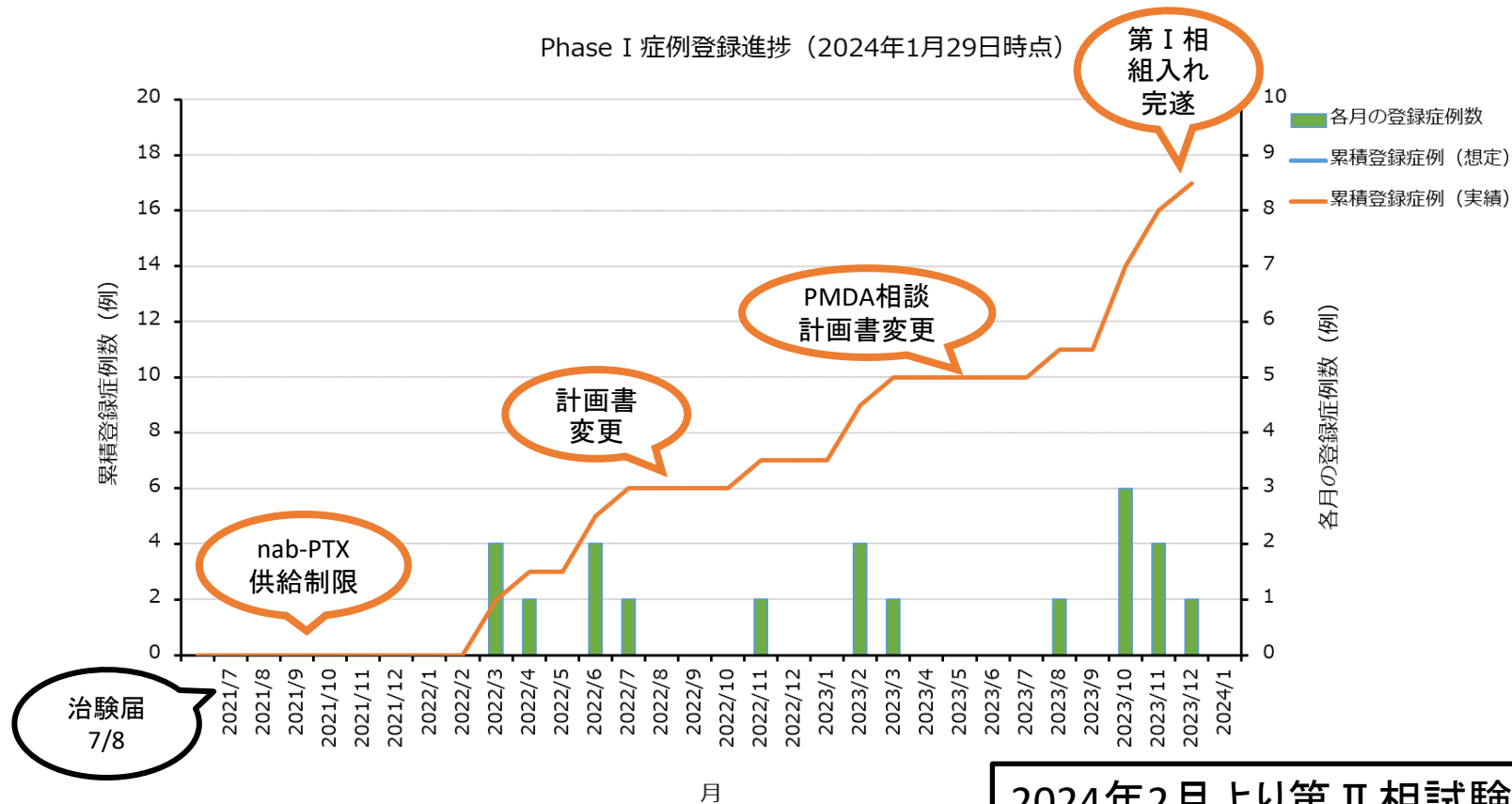
Mizutani et al. BMC cancer, 2022.

[Clinical trial.gov NCT05064618](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05064618)

# 進捗状況



Phase I 症例登録進捗 (2024年1月29日時点)



2024年2月より第II相試験へ移行



- 本臨床試験は、名古屋大学医学部附属病院の支援を受けて実施している。
- 試験薬（AM80）に関しての情報提供・製造についてはラクオリア創薬株式会社・テムリック株式会社の支援を受けている。
- ラクオリア創薬株式会社とは学術コンサルティング契約を締結している。
- 本試験はAMEDの課題番号JP23lk0201142の支援を受けている。



# 革新的医療技術創出拠点令和5年度成果報告会

2024年2月15日（木）～2024年3月13日（水）

## ネフローゼ型膜性腎症に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）の 有効性及び安全性を検討する 多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

The Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate  
the Efficacy and Safety of Rituximab (Genetical Recombination)  
for the Treatment for Idiopathic Membranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome  
(PRIME study)

名古屋大学医学部附属病院

清水 忍<sup>1)</sup>，天野 祐里<sup>1)</sup>，田中 章仁<sup>2)</sup>，丸山 彰一<sup>2)</sup>

1) 先端医療開発部

2) 腎臓内科

jRCT2041230037・NCT05914155



- ネフローゼ症候群

- 大量の**尿タンパク**と、これに伴う**低タンパク血症**を特徴とする重篤な腎疾患

1. 尿タンパク $\geq 3.5\text{g/日}$ が持続する（随時尿で尿タンパク/尿クレアチニン比 $\geq 3.5\text{g/gCr}$ の場合もこれに準ずる）
2. 低アルブミン血症：血清アルブミン $\leq 3.0\text{g/dL}$ 以下（血清総タンパク量 $\leq 6.0\text{g/dL}$ も参考になる）
3. 浮腫
4. 脂質異常症（高LDLコレステロール血症）

- 一次性ネフローゼ症候群

明らかな腎臓由来以外の原因疾患がないものが該当し、腎生検による病理診断によって、主に原発性糸球体腎炎である微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、**膜性腎症**及び増殖性腎炎に分類

- 二次性ネフローゼ症候群

自己免疫疾患、代謝性疾患、感染症、アレルギー・過敏性疾患、腫瘍、薬剤等に起因して発症

- 膜性腎症

- ネフローゼ症候群の原因の約4割を占め、中高年に多い

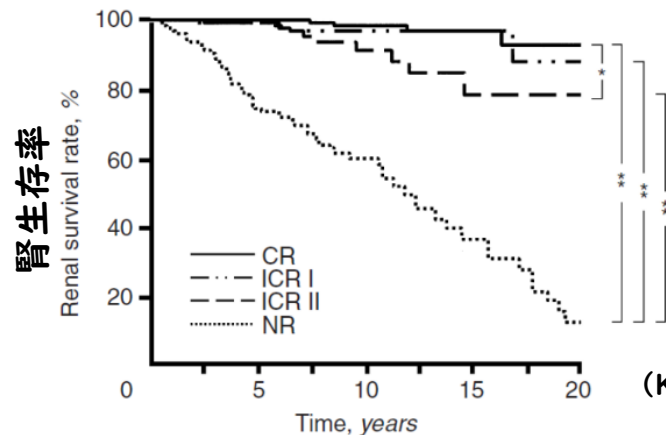
- 腎特異的な**自己免疫性疾患**と考えられている

✓ 約5～7割が M型ホスホリパーゼA2受容体 (PLA2R) を原因抗原とする自己抗体を生成

- ネフローゼ症候群は**希少難病かつ指定難病**で、年間約5,000名程度が新規発症（膜性腎症が4割として、約2,000例）

## 背景2

- 膜性腎症が原因となったネフローゼ症候群は20年後には約40%が**透析導入**となる。
- そのうち、特に大量のタンパク尿が持続する**治療抵抗例の予後は不良**であり、10年後には約50%、20年後には約80%が透析導入となる。



ネフローゼ症候群の治療効果定義

|        |                             |
|--------|-----------------------------|
| CR     | 尿タンパクの消失及び血清アルブミン値正常(1ヵ月時点) |
| ICR I  | 尿タンパク<1.0g/日                |
| ICR II | 1.0g/日≤尿タンパク<3.5g/日         |
| NR     | ネフローゼ症候群の状態が継続              |

CR:完全寛解  
ICR:部分寛解  
NR:非寛解

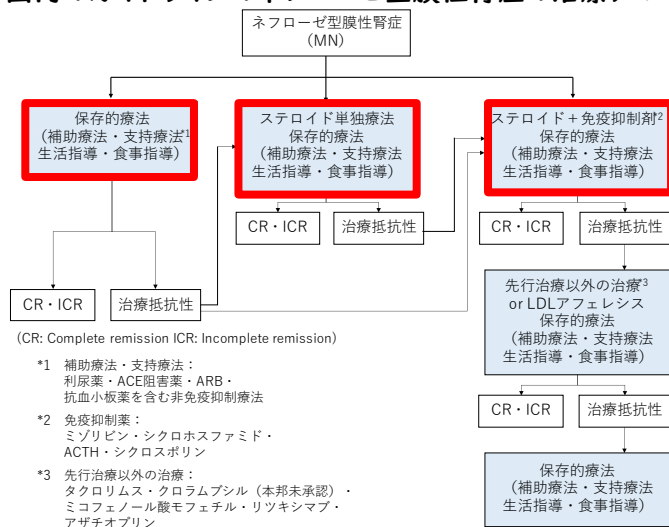
(Kidney Int. 65(4) 1400-7, 2004)より引用

寛解導入の有無で予後には大きく違いが出るため、  
**早急かつ効率的に寛解導入可能な治療が望まれている。**

# ネフローゼ症候群診療ガイドライン

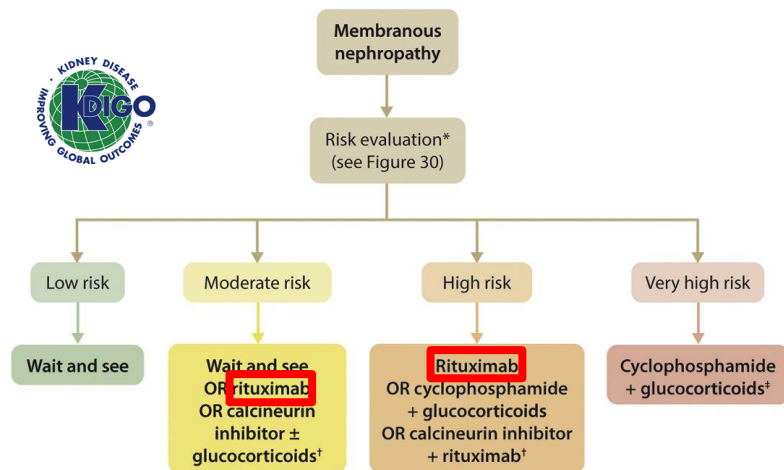
- 国内ガイドラインでは、標準的な初期治療として、保存的治療、ステロイド単独又はステロイド及び免疫抑制剤との併用が推奨されている。
- 一方、海外ガイドラインでは、実施予定の治験の対象患者（中等度から高度リスク）に対しては、**リツキシマブが第1選択の一つ**となっており、**ステロイド単剤による治療は、高い位置では推奨されていない。**

<国内のガイドラインのネフローゼ型膜性腎症の治療アルゴリズム>



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性腎疾患に関する調査研究班が編集したエビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2020より

<海外のKDIGOガイドラインにおける膜性腎症のリスクに基づく治療>



# 国内の治療の現状



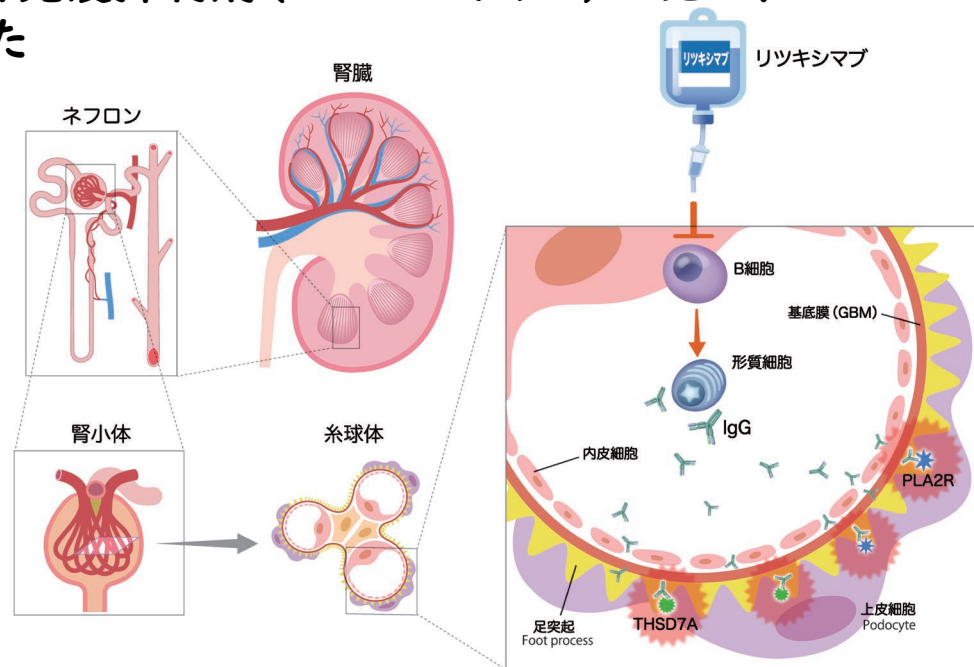
- ステロイドや免疫抑制剤との併用によっても、治療開始半年後で約3割、1年後で約5割の寛解導入に留まる
- ステロイド、ステロイド+免疫抑制剤での治療でも、**長期予後は改善していない**
- ステロイドは多くの易感染性や耐糖能異常等の副作用を有し、長期間使用することが問題となることもあり、2～3年の経過で主に感染症のため、**約8%が死亡する**とされる
- 膜性腎症に対する大規模診療データベースを用いた調査でも、**感染症などの発症率も高い**

ステロイドベースの治療によらない、  
**安全かつ有効な新たな治療法**の開発が求められている。

# リツキシマブ(遺伝子組換え)

- リツキシマブは、**半年から1年程度B細胞の働きを抑制**することが可能で、自己抗体の産生も減らすことで、長期間の効果の発現が期待される薬剤である
- 海外の臨床試験(MENTOR試験※)で、免疫抑制剤(シクロスポリン)に比べ、**リツキシマブの高い有効性**が報告された
- 24ヵ月時点の寛解(CR)及び部分寛解(PR)※※の患者の割合におけるシクロスポリンに対する有意な有効性が確認できている

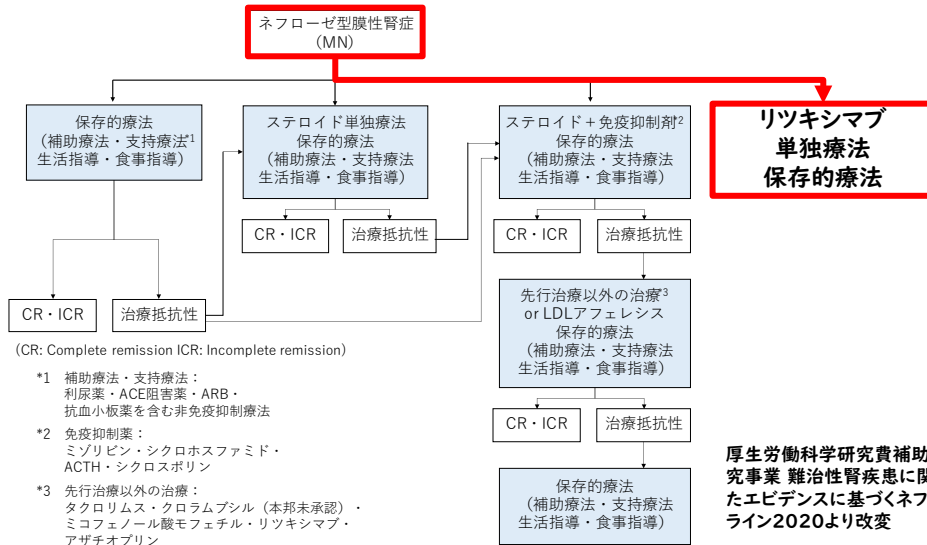
※ MENTOR試験: Fervenza FC, et al. N Engl J Med. 381(1): 36-46, 2019  
※※ CR: 尿タンパク $\leq 0.3$ g/日、かつ血清アルブミン $\geq 3.5$ g/dL  
PR: ベースラインから尿タンパク減少 $\geq 50\%$ 、かつ尿タンパクが $0.3 \sim 3.5$ g/日



# 開発の目的

- 国内のネフローゼ症候群診療ガイドラインの標準的な**初期治療**として、**リツキシマブ単独療法を追加したい**

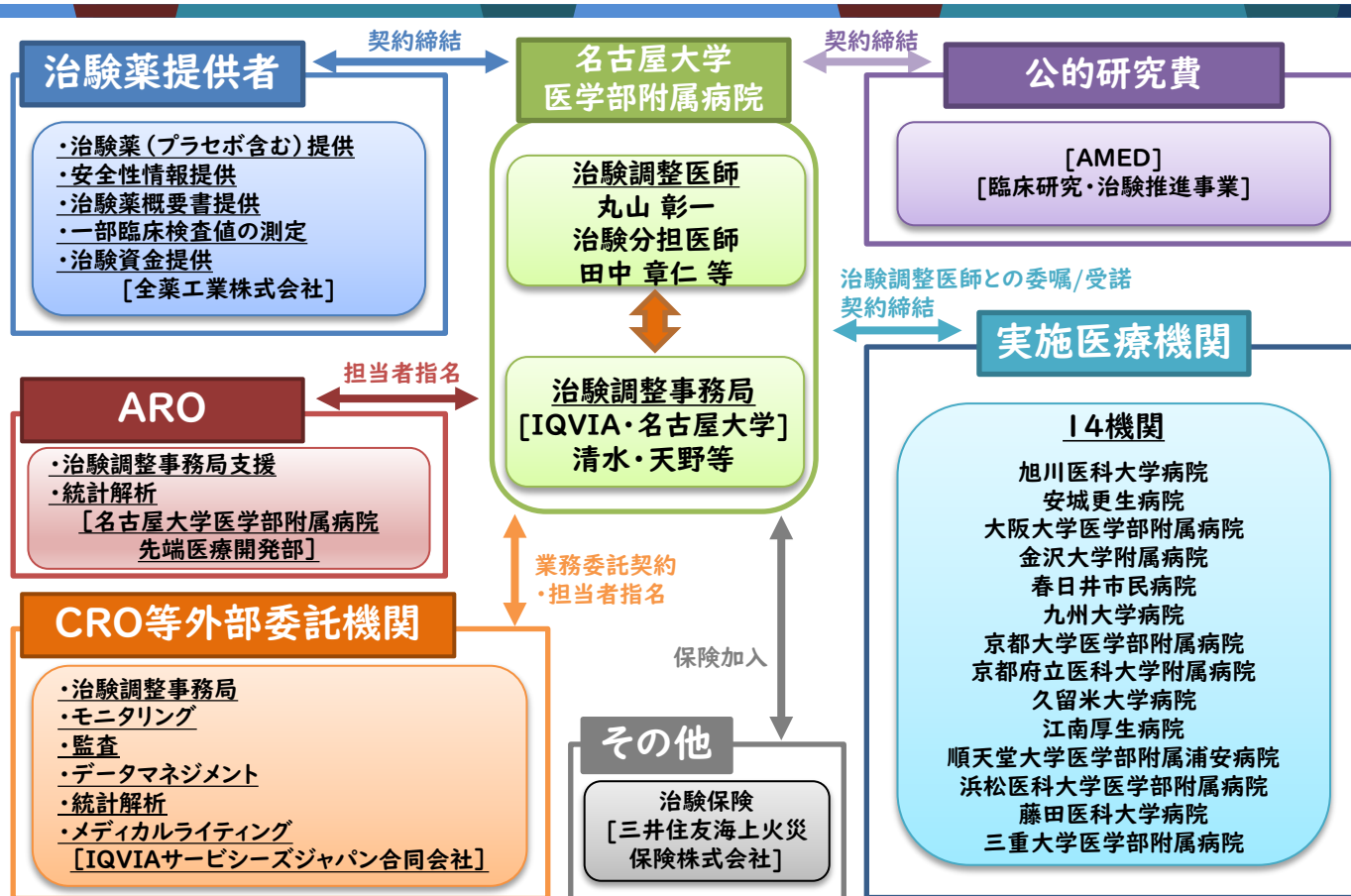
＜国内のネフローゼ型膜性腎症の治療アルゴリズム＞



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性腎疾患に関する調査研究班が編集したエビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2020より改変

海外との標準治療の違いを解消し、有効かつ安全な治療を提供できるよう、  
リツキシマブの保険収載を目指す。

# 組織体制図



## <実施医療機関と治験責任医師一覧>

|    | 治験実施医療機関           | 治験責任医師 |
|----|--------------------|--------|
| 01 | 名古屋大学<br>医学部附属病院   | 丸山 彰一  |
| 02 | 三重大学<br>医学部附属病院    | 片山 鑑   |
| 03 | 春日井市民病院            | 坂 洋祐   |
| 04 | 京都府立医科大学<br>附属病院   | 草場 哲郎  |
| 05 | 九州大学病院             | 中野 敏昭  |
| 06 | 久留米大学病院            | 深水 圭   |
| 07 | 安城更生病院             | 遠藤 信英  |
| 08 | 順天堂大学<br>医学部附属浦安病院 | 鈴木 仁   |
| 09 | 大阪大学<br>医学部附属病院    | 猪阪 善隆  |
| 10 | 江南厚生病院             | 小島 博   |
| 11 | 京都大学<br>医学部附属病院    | 坂井 薫   |
| 12 | 藤田医科大学病院           | 坪井 直毅  |
| 13 | 金沢大学附属病院           | 岩田 恭宜  |
| 14 | 旭川医科大学病院           | 中川 直樹  |
| 15 | 浜松医科大学<br>医学部附属病院  | 安田 日出夫 |

# 臨床試験の概要！



|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 課題名           | ネフローゼ型膜性腎症に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を検証する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験<br>The Multi-center, Randomized, Double-blind, <u>P</u> lacebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of <u>R</u> ituximab (Genetical Recombination) for the Treatment for Idiopathic <u>M</u> embranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome (PRIME study) |
| PRIME         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 治験調整医師        | 名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科 丸山 彰一                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 主な目的          | ネフローゼ型膜性腎症患者において、リツキシマブ（遺伝子組換え）を静脈内投与した時の有効性及び安全性を明らかにする。                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 試験デザイン        | 多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 治験全体の<br>実施期間 | 2023年6月～2026年12月<br>(症例登録期間:2023年6月～2025年10月)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 被験者<br>参加期間   | 約30週間（うち治験薬投与及び観察期間:26週間）<br>（ただし、非盲検期に移行した被験者は、さらに約30週間（うち治験薬投与及び観察期間:26週間）要する）                                                                                                                                                                                                                                                               |

# 臨床試験の概要2



## 用法・用量

二重盲検期では、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mgを、あるいはプラセボを2週間間隔で2回点滴静注する。  
ただし、二重盲検期において、治験薬投与26週後時点の評価までICR II又はNRのままであった被験者のうち、被験者の希望があり、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した被験者については、再投与基準を満たすことを確認した上で、非盲検期に移行し、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mgを2週間間隔で2回点滴静注することも可能とする。

## 目標症例数

88例（リツキシマブ群44例、プラセボ群44例）

# 臨床試験の概要3



## 二重盲検期 選択基準

1. 同意①取得時までには腎生検が実施され特発性膜性腎症と診断された患者
2. 同意①取得時までにはネフローゼ症候群と診断され、12週以内にステロイドや免疫抑制剤の治療を実施されていない患者
3. スクリーニング①時に随時尿で尿タンパク/尿クレアチニン比が3.5g/gCr以上の患者
4. スクリーニング①時に低アルブミン血症（血清アルブミンが3.0g/dL以下）の患者
5. 同意①取得時に15歳以上の患者
6. 本臨床試験について十分な説明を受けた後、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者（未成年の場合は代諾者からも同意を得る）

## 非盲検期 選択基準

1. 本治験の二重盲検期で治験薬を投与され、以下の基準を満たした被験者のうち、リツキシマブ（遺伝子組換え）の再投与を希望した患者
  - ・ 治験薬投与26週時点の評価までICR II（1.0g/gCr $\leq$ 尿タンパク/尿クレアチニン比 $<$ 3.5g/gCr）又はNR（尿タンパク/尿クレアチニン比 $\geq$ 3.5g/gCr）のままであった
2. 同意①取得後から同意②取得時までにはステロイドや免疫抑制薬の治療を実施されていない患者
3. 本治験の非盲検期に移行することについて十分な説明を受けた後、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者（未成年の場合は代諾者からも同意を得る）

# 利益相反・謝辞・連絡先



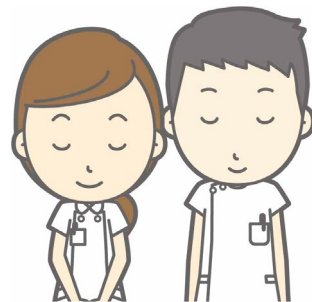
- 本治験は、AMEDの課題番号JP23Ik0221175の支援を受けている
- 治験薬・治験の一部業務・一部資金については、全薬工業株式会社の支援を受けている
- 本治験に参加した被験者の皆様、本治験に関係している  
総てのスタッフの皆様の協力のお陰で、治験が進められている



名古屋大学医学部附属病院

**先端医療開発部**

Department of Advanced Medicine  
Nagoya University Hospital



質問がある方は[s-shimizu@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:s-shimizu@med.nagoya-u.ac.jp)まで

術後の腱癒着を予防する  
生体吸収性シルクフィブリンゲルの開発  
(A176)

既承認品

| 主な適用分野             | 製品<br>(販売元)       | 主原料             | 使用方式 |    | 癒着防止率       | 価格                     |
|--------------------|-------------------|-----------------|------|----|-------------|------------------------|
|                    |                   |                 | 貼付   | 塗付 |             |                        |
| 消化器外科<br>産婦人科<br>等 | セブラフィウム<br>(科研製薬) | ヒアルロン酸<br>セルロース | ○    | —  | 51%         | 31,550.61円<br>クォーターパック |
|                    | インタシード<br>(J&J)   | セルロース           | ○    | —  | 59%         | 32,623.76円<br>ラージサイズ   |
|                    | アドスプレー<br>(テルモ)   | デキストリン          | —    | ○  | 47%         | 68,244円<br>レギュラー       |
|                    | テナリフ<br>(ダンゼ)     | ゼラチン            | ○    | —  | 66%         | 48,334円<br>Lサイズ        |
| 整形外科               | 本開発品              | シルクフィブロイン       | —    | ○  | 目標<br>70% 超 | 50,000円?               |

## 癒着とは

患部組織

近傍組織

癒着

※バクスター公式サイトより引用

課題

## 整形外科医による臨床ニーズ

あらゆる外科手術で生じる癒着は、臨床における解決すべき重要課題の一つである。共同研究先の藤田医科大学病院整形外科で施術される年間約2,000症例では、骨と周辺組織または腱と周辺組織との癒着により、関節の動きが阻害されるケースが数多く見受けられる。

術後の早期可動域訓練が不可能な症例や早期運動療法にリスクが伴う症例において、癒着防止材にはリハビリが介入するまでの間に生じる癒着を軽減する効果が期待される。しかし、**整形外科用癒着防止材は、未だに実用化されていない。**

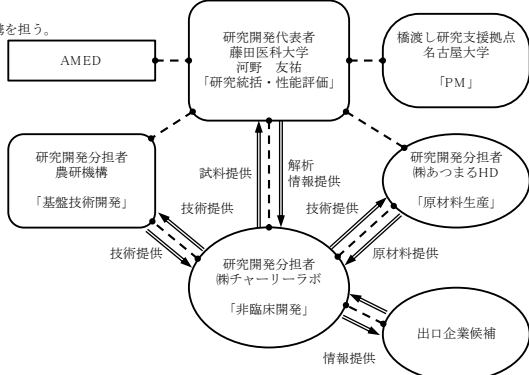
本開発品



|    |                                                                                                                                          |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 属性 | ・医療機器名称：癒着防止吸収性バリア<br>・クラス分け：高度管理医療機器<br>・定義：外科的に傷口に貼る癒着防止剤（クラスIV）<br>・用途：外科的に傷口に貼る癒着防止の器具をいう。臓器や体内部位が他の体内部位と不必要な繊維性の癒着をしないよう予防するために用いる。 |
| 対象 | 上肢や下肢等の整形外科手術を受けたすべての患者を対象とする。<br>特に、下記のような症例には効果的である。<br>・術後の早期可動域訓練が不可能な症例<br>・早期運動療法にリスクが伴う症例<br>・ハビガが介入するまでに時間を要する症例                 |
| 用法 | 0.3～0.4 mL/cm <sup>2</sup> 程度を目安に、シリンジを介して、術後の患部組織表面に塗布する。癒着防止に必要な期間留置した後、体内に吸収される。                                                      |

## 連携体制

- ・本開発品は、研究開発代表者が提起したアンメットメディカルニーズに基づく。
- ・弊社および農研機構、㈱チャーリーラボ、㈱あつまるHDは、共同研究契約を締結している。
- ・農研機構は、研究開発代表者の着想に基づいて、本開発品の基盤技術開発を担う。
- ・㈱チャーリーラボは、非臨床開発を担う。
- ・㈱あつまるHDは、原材料生産を担う。
- ・㈱チャーリーラボは、出口企業候補の探索・連携を担う。

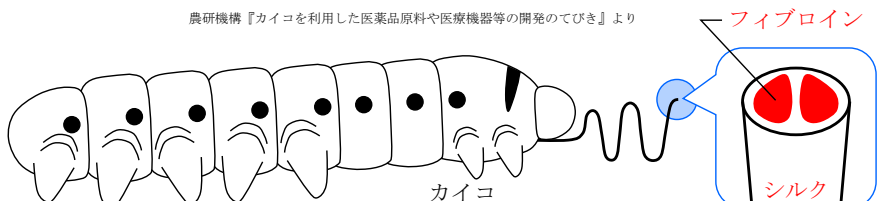


## シルクフィブロインとは

- ・毒性・病原体等の混入リスクが低い。
- ・強度・強靱性に優れ成形加工が容易。
- ・生体安全性が高い。
- ・生体吸収性をもつ。
- ・細胞分化誘導作用をもつ。
- ・遺伝子組換えにより物性や機能性を改変・制御できる。

- ・ シルク自体は古くから縫合糸として使用されている。しかし、厲性は非生体吸収性医療機器である。
- ・ シルク繊維から外殻のセリンを取り除くと、生体吸収性のフィブリンが得られる。
- ・ フィブリンは単純なアミノ酸配列を有するタンパク質である。分子間相互作用に起因する緻密かつ規則正しい構造を有している。(分子→マイクロフィブリル→フィブリン→フィブロン)
- ・ 国内において、生体吸収性医療機器への応用実績がない。

農研機構『カイコを利用した医薬品原料や医療機器等の開発のてびき』より



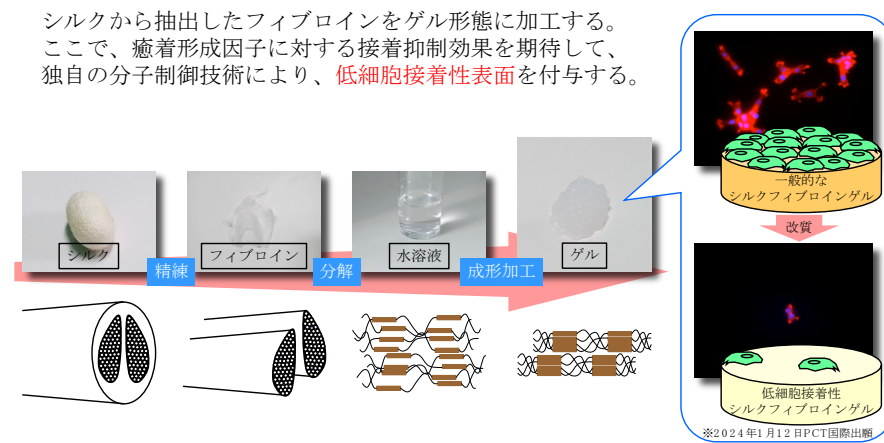
## 熊本県産無菌シルク

周年無菌養蚕ラインを有するNSP山鹿工場において、**医療グレード相当の無菌シルク**が安定生産される。



## コア技術

シルクから抽出したフィブロインをゲル形態に加工する。  
ここで、癒着形成因子に対する接着抑制効果を期待して、  
独自の分子制御技術により、**低細胞接着性表面**を付与する。



## in vivo 評価結果

ラットアキレス腱断裂モデルを用いて、術後の癒着防止効果を評価した。

結果、下記の要求性能を満足する成果が得られた。

☑力学的安定性：十分な柔軟性を有しており、支障  
患部へ塗布することができた。

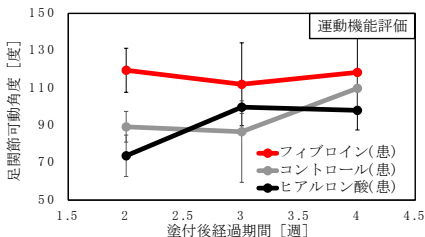
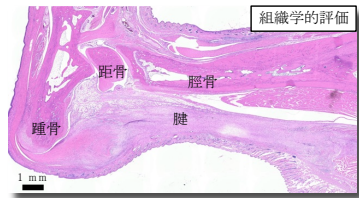
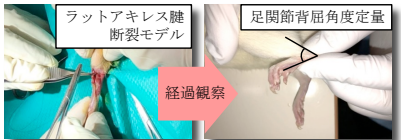
☑**癒着防止効果**：ヒアルロン酸（比較対象）に比べて、有意に癒着を軽減した。

☑**生体適合性**：吸収過程において、有害事象の発生が認められなかった。

☑**生体吸収性**：副生成物の発生を伴うことなく、4週間以内に完全に消失した。



組織学的評価



## 開発計画

| タスク    |             | 2022年度 | 2023年度 | 2024年度 | 2025年度 | 2026年度 | 2027年度       | 2028年度 | 2029年度 |
|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------------|--------|--------|
| デバイス開発 | プロトタイプ製作    |        |        |        |        |        |              |        |        |
|        | in vitro 評価 |        |        |        |        |        |              |        |        |
|        | 成形加工技術の確立   |        |        |        |        |        |              |        |        |
|        | in vivo 評価  |        |        |        |        |        |              |        |        |
|        | 特許出願対応      |        |        |        |        |        |              |        |        |
| 非臨床開発  | QMS 体制整備    |        |        |        |        |        | ライセンス<br>アウト |        |        |
|        | 非臨床試験       |        |        |        |        |        |              |        |        |
| 臨床開発   | 治験手続        |        |        |        |        |        |              |        |        |
|        | 治験（臨床試験）    |        |        |        |        |        |              |        |        |
|        | 承認申請        |        |        |        |        |        |              |        |        |

